

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



**RESULTADO DE LA TMECTOMÍA EN LA MIASTENIA  
GRAVIS: CORRELACIONES CON VARIABLES  
CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE INTERÉS PRONÓSTICO**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

Ester Martín García-Almenta

Bajo la dirección de los Doctores:

José Luis Balibrea Cantero  
Florentino Hernando Trancho

**Madrid, 2003**

**ISBN: 84-669-2122-2**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGIA**

**RESULTADO DE LA TIRECTOMÍA EN LA MIASTENIA  
GRAVIS. CORRELACIONES CON VARIABLES  
CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE INTERÉS PRONÓSTICO.**

Tesis realizada por Dña. Ester Martín García-Almenta para optar  
al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Dirección de la Tesis:

Prof. Don J.L Balibrea Cantero

Dr. Don Florentino Hernando Trancho.

**Servicio de Cirugía General y Torácica II.**

**Hospital Clínico Universitario San Carlos.**

**Madrid, 2002**

## INDICE:

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>5</b>
<b>1.1. Revisión histórica.</b>	<b>6</b>
1.1.1. Reconocimiento clínico.	6
1.1.2. Descripción fisiopatológica.	8
1.1.3. Alteraciones anatómicas.	9
1.1.4. Naturaleza inmune de la enfermedad.	10
1.1.5. Tratamiento médico.	11
1.1.6. Timectomía.	13
<b>1.2. Fisiopatología.</b>	<b>18</b>
1.2.1. La unión neuromuscular.	18
1.2.1.1. Características generales.	18
1.2.1.2. La unión neuromuscular en la MG.	21
1.2.2. El receptor de Acetilcolina.	23
1.2.3. Inmunopatogénesis de la MG.	25
1.2.3.1. Linfocitos B.	26
• Características generales.	26
• Correlación entre el nivel de Ac y la severidad de la enfermedad.	28
• Mecanismos mediados por Ac.	29
1.2.3.2. MG seronegativa.	30
1.2.3.3. Linfocitos T. Mecanismos patogénicos celulares.	31
1.2.3.4. MG experimental autoinmune.	32
<b>1.3. Timo y MG</b>	<b>33</b>
1.3.1. Características generales del timo.	34
1.3.1.1. Diferenciación intratímica de los linfocitos T.	37
1.3.2. Relación del timo con la MG.	39
1.3.2.1. Evidencia anatomopatológica.	39
1.3.2.2. Evidencia inmunológica.	41
1.3.2.3. Evidencia clínica.	42
<b>1.4. Etiología.</b>	<b>43</b>
<b>1.5. Clínica y diagnóstico.</b>	<b>44</b>
1.5.1. Definición.	44
1.5.2. Epidemiología.	45
1.5.3. Historia natural.	46
1.5.4. Clasificación.	48
1.5.5. Diagnóstico.	52
1.5.6. Desarrollo de la autoinmunidad.	57
1.5.7. Diagnóstico diferencial.	58
<b>1.6. Tratamiento.</b>	<b>60</b>
1.6.1. Tratamiento médico.	60
1.6.1.1. Medicación anticolinesterásica.	60
1.6.1.2. Tratamiento inmunosupresor.	61
1.6.2. Timectomía.	64

<b>2. OBJETIVOS.</b>	<b>71</b>
<b>3. PACIENTES Y METODO.</b>	<b>73</b>
<b>3.1. Pacientes</b>	<b>74</b>
<b>3.2. Método</b>	<b>74</b>
3.2.1. Parámetros estudiados	74
3.2.2. Diagnóstico de M.G	75
3.2.3. Clasificación clínica	77
3.2.4. Tratamiento	78
3.2.4.1. Preoperatorio	78
3.2.4.2. Peroperatorio	78
3.2.4.3. Quirúrgico	79
3.2.4.4. Clasificación anatomopatológica.	81
3.2.5. Seguimiento	83
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>84</b>
<b>4.1. Plan De análisis</b>	<b>85</b>
4.1.1. Estudio descriptivo.	85
4.1.2. Estudio analítico.	
4.1.2.1. Relaciones entre variables basales y demográficas.	85
4.1.2.2. Análisis bivariante de la respuesta.	86
4.1.2.3. Análisis ajustado de la respuesta.	86
4.1.2.4. Análisis multivariante.	86
<b>4.2. Datos basales y demográficos.</b>	<b>87</b>
4.2.1. Edad.	88
4.2.2. Género.	88
4.2.3. Estadio Clínico.	89
4.2.4. Tiempo de evolución.	89
4.2.5. Diagnóstico preoperatorio.	90
4.2.6. Enfermedades asociadas.	92
4.2.7. Tratamiento médico previo.	92
4.2.8. Indicaciones timectomía.	93
4.2.9. Anatomía patológica.	94
4.2.10. Complicaciones postoperatorias.	95
4.2.11. Seguimiento	96
<b>4.3. Relaciones entre las variables basales y demográficas</b>	<b>96</b>
4.3.1. Introducción	96
4.3.2. Relación entre edad y género	97
4.3.3. Relación entre tumor y género	97
4.3.4. Relación entre el tiempo de evolución y timoma.	98
4.3.5. Relación entre AC-antiRach y la edad	98
<b>4.4. Análisis de eficacia.</b>	<b>99</b>
4.4.1. Introducción.	99
4.4.2. Análisis bivariante.	101

4.4.2.1.	Análisis de la respuesta a los 6 meses.....	101
4.4.2.2.	Análisis de la respuesta los 3 años.....	101
4.4.2.3.	Conclusiones del análisis bivariante.....	104
4.4.3.	Análisis ajustado de los resultados a los 6 meses.....	104
4.4.3.1.	Introducción.....	105
4.4.3.2.	Género.....	106
4.4.3.3.	Timoma.....	106
4.4.3.4.	Edad.....	106
4.4.3.5.	Tiempo de evolución.....	107
4.4.3.6.	AC-antiRAch.....	108
4.4.3.7.	Conclusiones.....	108
4.4.4.	Análisis ajustado de la respuesta a los 3 años.....	109
4.4.4.1.	Introducción.....	109
4.4.4.2.	Género.....	109
4.4.4.3.	Timoma.....	109
4.4.4.4.	Edad.....	110
4.4.4.5.	Tiempo de evolución.....	110
4.4.4.6.	AC-antiRAch.....	111
4.4.4.7.	Conclusiones.....	111
4.4.5.	Análisis Multivariante.....	112
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>115</b>
5.1.	Consideraciones generales y metodología.....	116
5.2.	Parámetros del análisis.....	116
5.3.	Análisis de la eficacia.....	123
5.3.1.	Metodología.....	123
5.3.2.	Remisión y paliación.....	124
5.3.3.	Factores pronósticos.....	130
5.3.3.1.	Edad.....	130
5.3.3.2.	Genero.....	133
5.3.3.3.	Estadio clínico de Osseman.....	134
5.3.3.4.	Tiempo de evolución.....	136
5.3.3.5.	Timoma.....	137
5.3.3.6.	AC-antiRAch.....	138
5.3.3.7.	Tratamiento médico preoperatorio.....	139
5.4.	Comparación con otros procedimientos quirúrgicos.....	140
5.5.	Limitaciones.....	143
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>144</b>
<b>7.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>146</b>

# 1 INTRODUCCION:

## 1.1 REVISION HISTORICA

### 1.1.1 Reconocimiento clínico

Thomas Willis, uno de los más famosos y notables escritores médicos del siglo XVII, proporcionó la primera descripción clínica de la miastenia gravis. En 1672 en su libro “*De anima Brutorum*”, Willis hacía la siguiente observación acerca de sus pacientes:

*“...en la mañana son capaces de caminar firmemente o levantar objetos pesados, pero tan pronto como son gastadas las reservas de Espíritus que habían fluido a sus músculos, apenas son capaces de mover sus manos o pies....En estos momentos tengo bajo mi cargo una mujer honesta y prudente que desde hace muchos años sufre una parálisis espuria, que no sólo afecta a sus extremidades sino también a su lengua, de tal manera que durante un rato puede hablar sin molestias y con una intensidad aceptable, pero después de hablar durante tiempo, de manera apresurada o con ansiedad, no es capaz de pronunciar una sola palabra y se vuelve muda como un pez, para después recuperar su voz en una o dos horas...este tipo de parálisis espuria parece originarse de un defecto, o más bien, de una debilidad de los espíritus animales que de una obstrucción, puede sospecharse que no solamente los espíritus en sí mismos muestran un error sino que en ocasiones la impotencia del movimiento local depende de un fallo en la unión que existe entre la sangre y las fibras motrices.”<sup>1</sup>.*

Estos primeros comentarios fueron originalmente publicados en latín por el autor y no se tradujeron al inglés hasta 1683, cuando Samuel Pordage los incluyó en el libro titulado “*The London Practice of Physick*”.<sup>2</sup> Willis (Figura 1) describió la debilidad progresiva con la tendencia de los síntomas a agravarse con el ejercicio y mejorar con el reposo, así como la distribución típica en los grupos musculares bulbares y de las extremidades, es decir las características clínicas clásicas de la miastenia gravis. Sin embargo estas observaciones no fueron reconocidas o

asociadas a la miastenia gravis hasta que Guthrie<sup>3</sup> en 1903, escribió una carta en la revista *The Lancet*, acreditando a Willis como el autor de la primera descripción clínica de la enfermedad.

Hubieron de transcurrir casi 200 años de la descripción de Willis para encontrar una nueva referencia de la miastenia gravis en la literatura médica. En 1877 Sir Samuel Wilks<sup>4</sup>, del “*Guy’s Hospital*” de Londres, describe una serie de pacientes con debilidad pero sin lesiones cerebrales. Una de sus pacientes es una mujer joven con debilidad generalizada, incluyendo síntomas bulbares y oculares (disartria y disfagia), que al mes de desarrollar la enfermedad fallece de una insuficiencia respiratoria.



Figura 1. Thomas Willis, 1672

En la misma época tres médicos alemanes publican nuevos casos de la enfermedad. Wilhein Heinrich Erb<sup>5</sup>, que ejercía en la “*Friederich’s Clinic*” de Heidelberg, proporciona un análisis exhaustivo del síndrome miasténico basándose en su serie de tres pacientes. Dado que todos sus pacientes presentaban ptosis palpebral, dificultad para masticar y debilidad de la musculatura cervical sospecha que el origen de la enfermedad está en el sistema nervioso central. A mismo tiempo, Oppenheim<sup>6</sup> de la “*Westphal’s Clinic*” de Berlín, apunta la similitud entre la enfermedad y la intoxicación por curare. Y por ultimo Eisenlorh<sup>7</sup> describe un nuevo caso de ptosis palpebral fluctuante en una paciente de 18 años que fallece de insuficiencia respiratoria.

También en la mismas fechas (1890) en Inglaterra, Shaw<sup>8</sup> describe una insuficiencia respiratoria terminal en un paciente afecto de parálisis bulbar sin cambios estructurales en la médula ósea. Lo notable de este caso es que, aunque el paciente murió de insuficiencia respiratoria, fue la primera ocasión en que se utilizó la respiración artificial como parte del tratamiento de la miastenia gravis.

German Hoppe<sup>9</sup>, médico norteamericano que trabajó con Oppenheim en la “*Westphal’s Clinic*”, recopiló todos los casos publicados hasta entonces y realizó un estudio comparativo de los síntomas de la enfermedad. Remarcó que no aparecían



alteraciones en los estudios cerebrales y propuso que la debilidad estaba causada por alguna toxina endógena que afectaba a los centros motores.

En una Reunión celebrada en Berlín en el año 1894, el Dr. Friedrich Jolly<sup>10,11</sup> describió el caso de un paciente de 14 años que presentaba fatiga generalizada de carácter fluctuante, ptosis y disfagia. Lo denominó *Miastenia Gravis Pseudoparalítica*. Finalmente en la Reunión de la Sociedad Berlinesa de Psiquiatría y Neurología de 1899 se aceptó el nombre de *Miastenia Gravis* (MG). *Miastenia* palabra de etimología griega que significa debilidad muscular y *gravis* término latino que indicaba la severidad del proceso. Además del nombre, Jolly aportó otras contribuciones significativas. Aplicó corrientes eléctricas tetanizantes a los nervios de los pacientes con miastenia gravis y monitorizó la contracción mecánica resultante, observando que la contracción mecánica se debilitaba progresivamente con la estimulación repetida y mejoraba con el reposo.

Sin embargo, la descripción clínica de la miastenia gravis que hizo Samuel Goldflan<sup>12</sup> en 1893, ha sido para muchos autores el paso más importante en la historia de la miastenia gravis. Describió todos los síntomas que debían estar presentes en la miastenia y que la diferenciaban de la parálisis de Duchenne. Describió como debían ser los síntomas fluctuantes a lo largo del tiempo, la distribución de los grupos musculares afectados, la ausencia de atrofia o espasmos musculares y la normalidad de los reflejos osteotendinosos durante las crisis. Enfatizó que la mejoría o remisión de los síntomas podía ser espontánea, que la enfermedad en algunos casos podía ser benigna y que debía diferenciarse de la histeria. Por eso la miastenia gravis todavía es conocida como el síndrome de Erb-Glodflan.

### 1.1.2 Descripción fisiopatológica

En 1904, TK Elliot<sup>13</sup> propuso que la liberación de alguna sustancia química en la terminal nerviosa podría mediar en la contracción de las fibras musculares.

Pero no es hasta 1930 cuando se comienzan a establecer las bases fisiopatológicas de la MG. Así en 1932, el farmacólogo alemán Otto Loewi<sup>14</sup> demuestra la relación entre la acetilcolina (Ach) y la contracción muscular

miocárdica. Dos años más tarde los estudios de Dale y Feldberg<sup>15,16</sup> confirmaron que la acetilcolina se liberaba en las terminales motoras y que su acción era inhibida por la acetilcolinesterasa. Observaron que la fisostigmina, un inhibidor de la acetilcolinesterasa, producía una mejoría clínica en los pacientes con MG, por lo que Dale (Figura 2) sugiere que la debilidad se debe a una alteración en la función de la placa motora. Por estos descubrimientos se les otorgó el premio Nóbel en 1936.



Figura 2. Dale

Usando la electromiografía en pacientes con MG, Lindsley<sup>17</sup> en 1935, demostró una variación anormal en la amplitud de los potenciales motores voluntarios con un ritmo y rango normales. Estos hallazgos le llevaron a deducir que la enfermedad se producía por una alteración o bloqueo de la transmisión neuromuscular al nivel de la placa motora. A raíz de esto hallazgos, Harvey y Masland<sup>18</sup> en 1941, mostraron que la estimulación nerviosa repetida con bajo potencial producía una disminución característica de la respuesta de los potenciales de acción musculares. La medición de esta respuesta se consideró como un test electromiográfico seguro para la validación del diagnóstico de MG.

### 1.1.3 Alteraciones anatómicas

Aunque la MG fue descrita por Wilks<sup>4</sup> en 1877, hasta principios del siglo XX no se relacionó la enfermedad con el timo.

La primera vez que se establece una asociación entre la MG y el timo es en 1899. Durante la necropsia de un paciente miasténico, Herman Oppenheim<sup>19</sup> encuentra un tumor del tamaño de una mandarina en el timo

En 1901 Carl Weigert<sup>20</sup>, profesor de patología en Frankfurt, describió el caso de un hombre joven que falleció de una insuficiencia respiratoria y neumonía. En la autopsia, el sistema nervioso central y la mayoría de los órganos eran normales, sin embargo el timo estaba aumentado de tamaño. El examen microscópico mostró que

el timo presentaba pequeñas células linfoides mezcladas con escasos macrófagos, estroma epitelial y corpúsculos de Hassal. Además, muchos de los músculos estriados alojaban pequeñas, pero múltiples, colecciones de infiltrados celulares perimisiales<sup>21</sup>. Weigert había descrito por primera vez la hiperplasia tímica y las linforragias intramusculares, pensando que los infiltrados eran metástasis procedentes de un tejido tímico malignizado y por tanto la causa de la MG.

En 1917, Bell<sup>22</sup> en una revisión de la literatura se percató de que la mitad de los pacientes con MG presentaban anomalías tímicas.

#### 1.1.4 Naturaleza Inmune de la enfermedad

En 1960 John Simpson<sup>23</sup> propuso que la MG estaba producida por una respuesta autoinmune a nivel de la placa motora. El basó esta hipótesis en varias líneas de evidencia, como la asociación de la MG con otras enfermedades autoinmunes, la presencia de anomalías tímicas, el curso fluctuante de los síntomas y la presencia de miastenia neonatal transitoria.

Patrick y Lindstrom<sup>24</sup> del "Salk Institute" de California, en 1973, en un estudio experimental con conejos a los que inocularon receptores de acetilcolina purificados obtenidos del órgano eléctrico de la anguila, observaron que los ratones desarrollaban debilidad generalizada, tenían una característica disminución de la respuesta a la estimulación repetida, y además presentaban altos niveles de anticuerpos contra los receptores de acetilcolina. El tratamiento con drogas anticolinesterásicas en estos animales corregía la parálisis y la fatiga observada en el electromiograma. Estos autores llegaron a la conclusión de que la inoculación del receptor hace que el animal pierda la tolerancia a sus receptores de Ach y el resultado de esta reacción antígeno-anticuerpo es el bloqueo muscular. Tras este estudio se realizaron una serie de trabajos en diferentes especies que, mediante el desarrollo de una miastenia experimental autoinmune, demostraron la existencia de anticuerpos anti-receptor de la Ach (AC-antiRAch).

A raíz de este hallazgo se detectó la presencia de anticuerpos contra los receptores de acetilcolina en la mayoría de los pacientes con MG.

Una nueva confirmación de las bases inmunológicas de la MG fue proporcionada por Andrew Engel<sup>25</sup> que demostró la presencia de IgG y factores del complemento en la placa motora de pacientes con MG. De esta manera quedaba establecida la naturaleza autoinmune de esta enfermedad.

### 1.1.5 Tratamiento médico

El tratamiento de la MG fue infructuoso, hasta que en 1930 dos mujeres cambiaron este hecho<sup>26</sup>. En una carta publicada en la revista *JAMA* la doctora Harriet Edgeworth<sup>27</sup>, afecta de miastenia gravis, informa de la mejoría de sus síntomas con el uso de efedrina, un derivado de la planta de origen chino *Ma Huang*.

Cuatro años más tarde Mary Walker<sup>28</sup>, médico residente del “*St. Alfege’s Hospital*” en Inglaterra, escribe una carta que es publicada en la revista *Lancet*, aportando los resultados obtenidos con un inhibidor de la anticolinesterasa. En la misma, refería el caso de una paciente de 54 años afecta de MG. Dado que los síntomas recordaban a una intoxicación por curare decidió tratar a su paciente con el antídoto del curare, la fisostigmina. Observando una espectacular aunque breve mejoría de los síntomas.



Figura 3. Mary Walker

Walker tuvo suerte de que su primer paciente tolerara los efectos tóxicos de la fisostigmina. La fisostigmina fue pronto reemplazada por un análogo sintético más seguro, la neostigmina, cuyos efectos terapéuticos favorables fueron mostrados por Mary Walker en la reunión de “The Royal Society of Medicine” celebrada en 1935. Con esta aportación no solo se avanzó en el tratamiento de la miastenia, sino que se demostró que la unión neuromuscular era la diana de la enfermedad. Este fármaco llegó a ser el arma terapéutica estándar hasta mediados de los años cincuenta.

Aunque Mary Walker (Figura 3) ha sido considerada la pionera en el uso de los anticolinesterásicos en el tratamiento de la MG, Murri<sup>29</sup> en 1896 fue el primero en observar una mejoría de los síntomas en los pacientes miasténicos tratados con fisostigmina, pero su descubrimiento no alcanzó difusión.

El bromuro de piridostigmina fue utilizado por primera vez en 1947, con escasos resultados, probablemente debidos a la dosis errónea con que se utilizó. En 1954, diferentes autores como Tether<sup>30</sup>, Osserman<sup>31</sup>, Westerberg<sup>32</sup> y Schwab<sup>33</sup> describieron buenos resultados, con una duración del efecto superior al de la fisostigmina y con menos efectos muscarínicos. Desde entonces la piridostigmina es considerada el anticolinesterásico de elección en el tratamiento de la MG.

Simon<sup>34</sup>, en los años treinta, refiere el uso beneficioso de la ACTH. Aunque su uso no se difundió hasta los años sesenta y setenta para tratar a los pacientes que padecían formas incapacitantes de la enfermedad.

En 1973 Bergstrom<sup>35</sup> describe los buenos resultados obtenidos mediante el drenaje del conducto torácico, sentando así las bases de un tratamiento posterior: la plasmaféresis, descrita por primera vez ese mismo año por Pinchinig<sup>36</sup>.

La revista *Lancet* en 1984 publica por primera vez la utilización de altas dosis de gammaglobulinas intravenosa para el tratamiento de la MG<sup>37</sup>. Gadjos utiliza esta técnica terapéutica al observar los buenos resultados en pacientes afectados de Púrpura Trombocitopénica Idiopática. En 1986 el grupo de Arsura<sup>38</sup> aplica el tratamiento con inmunoglobulinas a doce pacientes miasténicos que no respondía al tratamiento con corticoides, obteniendo una mejoría adecuada y rápida. Dos años más tarde, Ponseti y Fort del hospital Vall d'Hebron de Barcelona, tratan a 5 pacientes miasténicos con inmunoglobulinas intravenosas y, también por primera vez en España, las utilizan como preparación preoperatoria en sustitución de la plasmaféresis<sup>39</sup>. Desde entonces hasta ahora las investigaciones se han centrado en dilucidar el modo de acción de las inmunoglobulinas en la MG<sup>40</sup>.

### 1.1.6 Timectomía.

A principios de este siglo, la ciencia médica no solo se percató de la coexistencia de alteraciones tímicas en los pacientes con MG, sino de que la extirpación de la glándula conlleva a menudo una mejoría de la sintomatología miasténica.

La influencia de la timectomía en la miastenia gravis fue por primera vez demostrada por el cirujano torácico alemán Ferdinand Sauerbruch en 1911, cuando era profesor de cirugía en la Universidad de Zurich. El caso fue detalladamente presentado por Schumacher y Roth<sup>41</sup> en 1912. La paciente, una mujer de 20 años de edad, tenía manifestaciones clínicas de hipertiroidismo y miastenia conjuntamente. La exploración mostraba un tiroides aumentado de tamaño y la radiografía simple de tórax un aumento del timo. Dados los hallazgos de Lacquer y Weigert<sup>20</sup> sobre las relaciones del timo y la miastenia, Sauerbruch (Figura 4) pensó que la timectomía estaba justificada en esta paciente y, en Marzo de 1911 extirpó, a través de una incisión cervical, el timo aumentado de tamaño. El análisis anatomopatológico de la pieza demostró hipertrofia tímica y numerosos corpúsculos de Hassal, pero ningún tumor. La operación se siguió de una marcada mejoría de los síntomas miasténicos, pero no del hipertiroidismo. Pasados dieciocho meses decidió tratar el estado hipertiroideo con una tiroidectomía subtotal, en ese momento la paciente continuaba con una importante mejoría de su miastenia.



Figura 4. F. Sauerbruch

Como resultado de la experiencia de Sauerbruch se realizaron múltiples timectomías durante la Primera Guerra Mundial. Von Haberer<sup>42</sup> en 1917 revisó todas las timectomías realizadas por diferentes indicaciones y encontró que en un paciente de 27 años con MG se había realizado una timectomía transcervical, sin

que se hubiera evidenciado un aumento previo del tamaño de la glándula. Pasados tres años el paciente seguía mostrando mejoría de los síntomas.

El mismo Sauerbruch realizó otras dos timectomía en dos pacientes miasténicos con tumores mediastínicos. Ambos pacientes murieron en el postoperatorio de mediastinitis estreptocócicas.

En 1936, veinticinco años después de la primera intervención de Sauerbruch, un cirujano americano, Alfred Blalock<sup>43</sup> intervino a un paciente de 19 años con miastenia generalizada severa. Las exploraciones iniciales mostraban un timo aumentado de tamaño, lo que hizo sospechar la presencia de un tumor tímico, por lo que el paciente fue sometido a irradiación. A pesar de ello el paciente proseguía con crisis, por lo que Blalock (Figura 5) decidió intervenirle durante una fase de remisión clínica. Utilizó un abordaje transesternal, y recomendó que si este procedimiento se indicaba en pacientes con esta enfermedad, debería realizarse a través de esta incisión ya que permitía una adecuada exposición de la región, punto imprescindible para una correcta exéresis de todo el tejido tímico.

En 1944, Blalock<sup>44</sup> publica su serie de 20 pacientes con miastenia gravis en los que se había realizado una timectomía transesternal, y en 13 de los 17 que



Figura 5. Alfred Blalock (1899-1964), A la derecha durante la realización de una intervención en “ The Johns Hopkins Hospital”.

sobrevivieron encuentra una mejoría importante de los síntomas.

Blalock es considerado el pionero en la timectomía moderna, pero fue el cirujano británico Geoffrey Keynes quien en los años cuarenta y cincuenta perfeccionó la técnica, superó la oposición existente y le dio su estatus actual. En 1942, dos médicos ingleses, animados por los resultados presentados por Blalock, presentan a Keynes el caso de una paciente con bocio y síntomas miasténicos. Convencidos de que la única opción terapéutica era la timectomía, le solicitan a Keynes que realice la operación. Así, en 1942, y sin ninguna experiencia previa sobre la técnica o los fármacos usados, Keynes realiza la primera timectomía transternal en Europa. La paciente presentó una mejoría precoz y se mantuvo libre de síntomas hasta 1963, en que asociada a una neumonía presenta una recurrencia leve. En aquella época la función del timo era desconocida, y por tanto el tratamiento era empírico, lo que le llevo a Keynes a ser cauteloso a la hora de publicar sus resultados. Así, la primera publicación de Keynes no fue hasta 1946, momento en el que ya había realizado 51 timectomías<sup>45</sup>. Y tres años más tarde, en 1949<sup>46</sup>, publica su serie con 151 enfermos con MG que fueron tratados mediante la extirpación del timo. En sus resultados señala que de los 120 pacientes con miastenia que no tenían timoma y que superaron la operación, el 65% mostraron completa o casi completa remisión de los síntomas. Sin embargo los resultados eran muy pobres en el grupo de los pacientes tratados que presentaban timoma (12-15%). Por ello recomienda un tratamiento precoz en estos enfermos, colaborando con los radiólogos para intentar llegar a un diagnóstico más precoz de los tumores tímicos. En su artículo señala la importancia de no lesionar las pleuras para evitar un colapso del pulmón, especialmente peligroso en estos pacientes.

En 1950, los doctores Eaton y Clagett<sup>47</sup> de la Clínica Mayo (Rochester, Minnesota) publican los resultados en 72 timectomías y 142 enfermos no operados. En contra de lo publicado hasta entonces, los cirujanos de esta prestigiosa institución dudan del valor de la timectomía y recomiendan la extirpación del timo solo por su naturaleza potencialmente maligna, ya que según los autores no modifica el curso de la enfermedad. Esta opinión crea cierto confusionismo, pero tres años más tarde reconocen el error de su análisis debido a la falta de diferenciación entre los enfermos con y sin timoma<sup>48</sup>.



El problema radicaba en que hasta entonces no se había realizado ningún estudio que demostrara la ventaja de la timectomía frente al tratamiento conservador. Buckingham<sup>49</sup> publica un estudio comparativo sobre 563 pacientes tratados por miastenia gravis sin timoma, de ellos 104 fueron tratados quirúrgicamente y el resto de forma conservadora. Encontraron que en el grupo quirúrgico se obtenían mayores porcentajes de remisión completa y mejoría. Las curvas de supervivencia a largo plazo también eran superiores en el grupo quirúrgico, sin que la supervivencia analizada por edad, sexo o duración de los síntomas mostraran diferencias significativas. El autor concluía, que hasta que no se encontrara otro tratamiento, la timectomía debería ser considerada como el tratamiento de elección.

En España el primer caso fue publicado en 1965 en la revista *Barcelona Quirúrgica* por Solleras y Galofré<sup>50</sup> que en 1964 intervinieron con éxito en el Hospital de Nuestra Señora del Sagrado Corazón de Barcelona a una paciente miasténica de 26 años de edad.

Una vez establecido el papel de la timectomía, la controversia se estableció en la vía de abordaje. Controversia que ha llegado hasta nuestros días. Aunque Blalock y Keynes establecieron que el abordaje debía ser transesternal, para así asegurar una completa exéresis de la glándula, este abordaje no está exento de morbi-mortalidad.

En 1966 Crile<sup>51</sup> publica los resultados obtenidos en 16 pacientes a los que extirpa el timo a través de una incisión cervical, con el fin de obtener una supresión de la respuesta inmunológica en pacientes con fases críticas de enfermedades autoinmunes. De igual modo, describe la técnica como un procedimiento rápido, seguro y con una morbilidad baja.

En 1975, Papatestas<sup>52</sup> del Hospital Mount Sinai publica los resultados de 150 timectomías transcervicales, realizadas desde 1967. Argumentan que esta técnica tiene una baja morbilidad, mejores resultados estéticos y el punto más importante es que pretende evitar las posibilidades de aparición de insuficiencia respiratoria postoperatoria debida a la agresión quirúrgica. Suelen indicar la técnica en jóvenes o mujeres que tienen una caja torácica elástica, ya que en pacientes mayores con tórax más rígidos la intervención es mucho más complicada o casi

imposible. Reservan esta técnica para los pacientes con MG y sin timomas, y para un grupo seleccionado de pacientes con timomas y MG. Los resultados fueron excelentes, con una mínima morbilidad y un curso postoperatorio de manejo considerablemente más fácil que el de los pacientes tratados mediante cervicotomía transesternal. Los autores concluyen que la timectomía transcervical frena la progresión de la enfermedad, disminuye la tasa de mortalidad y que los resultados a largo plazo son comparables a los obtenidos con la timectomía transesternal. A finales de los 80, este grupo había realizado más de 1000 timectomía transcervicales<sup>53</sup>.

Actualmente los estudios se centran en valorar la necesidad de retimectomía en los pacientes con MG refractaria<sup>54,55</sup>, en la comparación de la diferentes vía de abordaje: transesternal, transcervical y toracoscópica<sup>56,57</sup> y en la preparación prequirúrgica con inmunoglobulinas.

## **1.2 FISIOPATOLOGIA**

### **1.2.1 LA UNIÓN NEUROMUSCULAR**

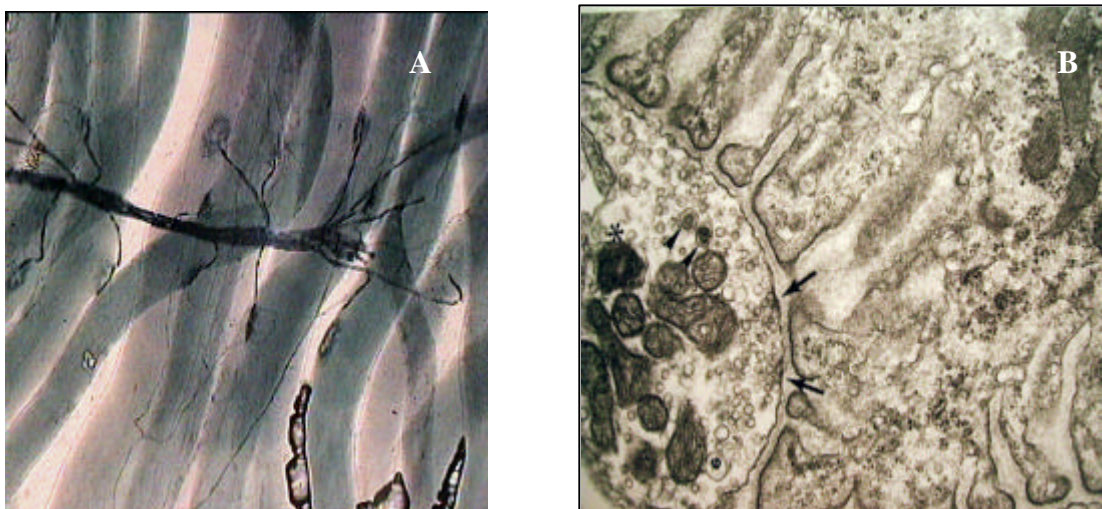
#### **1.2.1.1 Características generales:**

La unión neuromuscular es una sinapsis química diferenciada anatómica y funcionalmente, que se encarga de transmitir señales desde la terminal del nervio motor a la región postsináptica de la fibra muscular. Su número y posición en la fibra muscular, la configuración de los terminales nerviosos y la complejidad de la región postsináptica varía según las diferentes especies, dentro de la misma especie entre los diferentes músculos y dentro del mismo músculo entre las diferentes fibras. A pesar de estas diferencias, todas las uniones neuromusculares tienen cinco componentes principales<sup>58</sup>:

1. La célula de Schwann cubre la superficie del axón terminal no relacionado con el espacio sináptico.
2. La terminal nerviosa que contiene el neurotransmisor.
3. El espacio sináptico, delimitado por la membrana basal.
4. La membrana postsináptica, que contiene el receptor para el neurotransmisor.
5. El sarcoplasma, que provee el soporte funcional y metabólico para la región postsináptica.

La región presináptica esta formada por el axón rodeado por la célula de Schwann y la postsináptica por las vellosidades y el sarcoplasma subyacente. Estos dos compartimentos están separados entre si por la hendidura sináptica (40-50 nm).

En los músculos voluntarios de los vertebrados el neurotransmisor de la unión neuromuscular es la acetilcolina (Ach), que se almacena en las vesículas sinápticas. Cada vesícula contiene un quant de Ach<sup>59</sup>, que supone aproximadamente  $10^4$  moléculas.



**Figura 6:** A) Placa motora B) Microscopía electrónica de la unión neuromuscular normal.

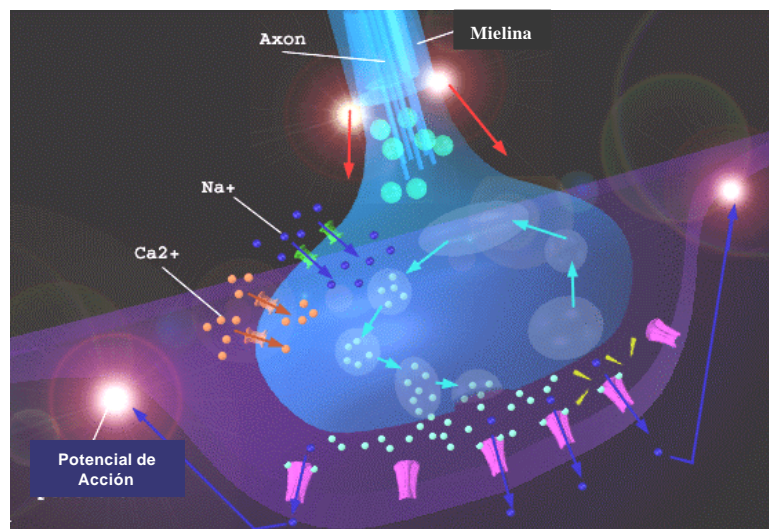
En la membrana presináptica se localizan las llamadas zonas activas, que son lugares con gran cantidad de vesículas que se sitúan en áreas electrodensas y que constituyen los lugares donde es liberado el neurotransmisor. En estas zonas activas están los canales de calcio dependientes de voltaje, muy importantes en el proceso de neurotransmisión.

Una de las características de esta terminal son la gran cantidad de vesículas sinápticas y mitocondrias existentes, así como la ausencia de ribosomas y de retículo endoplásmico rugoso.

En la membrana postsináptica se localizan las vellosidades, una estructura que sirve como receptáculo para la terminal nerviosa motora (figura 6). En dichas vellosidades se sitúan unas partículas intramembranas que se han identificado como los receptores de acetilcolina (RAch). El receptor de acetilcolina (RAch) es una proteína alostérica<sup>60</sup> formada por 5 subunidades ( $\alpha_2\beta\delta\gamma$ ).

En la unión neuromuscular en reposo, las vesículas sinápticas liberan de forma espontánea y continua un quant de Ach a la terminal nerviosa generando pequeños potenciales miniatura en la placa motora (*miniature end-plate potentials*) que no son suficientes para desencadenar una respuesta de la fibra muscular.

Cuando un impulso nervioso alcanza la placa terminal produce una despolarización de la membrana presináptica, lo que provoca la incorporación de  $\text{Ca}^{2+}$  en la terminal nerviosa a través de los canales de calcio voltaje-dependiente, precipitando una liberación de un gran número de quants (aproximadamente 400 quants) de Ach al espacio sináptico. La Ach se une a los receptores de la membrana postsináptica, que actúan como canales de cationes, abriéndose y permitiendo la entrada de iones, lo que provoca una despolarización. Este cambio de potencial es lo que se denomina la corriente de la placa terminal (*end plate current*), que se sigue de un potencial de acción que se extiende a toda la fibra muscular, provocando la contracción de la misma. (Figura 7)



**Figura 7.** Unión neuromuscular

Todo este proceso dura tan solo unos milisegundos, aunque es lo suficientemente largo para generar una contracción. Cuando la Ach se disocia de su receptor es rápidamente (1/500 segundos) hidrolizada por la enzima acetilcolinesterasa (AChE), y la colina resultante de la hidrólisis es recogida por la terminal nerviosa, resintetizándose de nuevo Ach en el citosol, a partir de la colina y acetato. Este proceso es catalizado por la acetiltransferasa. Una vez resintetizada la Ach es nuevamente almacenada en las vesículas sinápticas.

No todas las vesículas sinápticas de una terminal nerviosa, que pueden llegar a ser miles, están listas para ser liberadas en cada estímulo. Solamente aquellas que están situadas en las zonas activas pueden serlo. De la misma forma y de acuerdo con Drachman<sup>61</sup>, solo una pequeña fracción de los 30 a 40 millones de receptores que existen en cada unión neuromuscular son activados normalmente en respuesta al un impulso nervioso. Este exceso de receptores provee un gran margen de seguridad que asegura que la transmisión neuromuscular se lleve a cabo repetidamente, si fuera necesario.

### **1.2.1.2 La unión neuromuscular en la MG.**

La alteración básica de la MG es la disminución del número de receptores de Ach (R-Ach) en la unión neuromuscular<sup>62</sup> (figura 8). Este hallazgo fue demostrado por primera vez mediante el uso una toxina de serpiente, *a-bungarotoxina*, que se une de forma específica, cuantitativa e irreversible a los receptores de Ach de la musculatura estriada<sup>63</sup>. En los estudios iniciales se pudo comprobar que los pacientes afectados de MG. mostraban una unión de la toxina marcada con I<sup>125</sup> de solo un 11 a 30% en comparación con los adultos no afectados de MG.<sup>64</sup>

Pero no es esta la única alteración. La unión neuromuscular también muestra cambios morfológicos, como la simplificación de los pliegues o vellosidades de la membrana postsináptica y el aumento del espacio entre la terminal nerviosa y la membrana muscular postsináptica<sup>65</sup>.

Estos cambios son los que conducen a la aparición de los síntomas clínicos característicos de la MG. Tal y como hemos explicado con anterioridad, el principio básico es que la contracción muscular depende de una transmisión neuromuscular efectiva, y esta efectividad es directamente proporcional al número de interacciones entre las moléculas de Ach y sus receptores.

En la unión neuromuscular de los pacientes miasténicos la disminución del número de receptores produce una disminución en la amplitud de los potenciales eléctricos que no son capaces de generar potenciales de acción suficientes<sup>66</sup>.

Cuando esta transmisión falla en muchas uniones neuromusculares, la fuerza muscular se reduce manifestándose clínicamente como debilidad muscular.

Pero el signo más característico de la MG es la fatigabilidad muscular. La contracción muscular repetida supone que cada vez en más fibras musculares la transmisión neuromuscular falla, traduciéndose en una disminución progresiva de la fuerza del músculo<sup>67</sup>. Durante la estimulación nerviosa repetida la cantidad de Ach liberada por impulso disminuye (“agotamiento”) tras los primeros impulsos, dado que la terminal nerviosa no es capaz de mantener el índice inicial de liberación de la Ach<sup>68</sup>. En la unión miasténica, este “agotamiento” resulta en un fallo progresivo de la transmisión, porque el número de R-Ach está reducido.

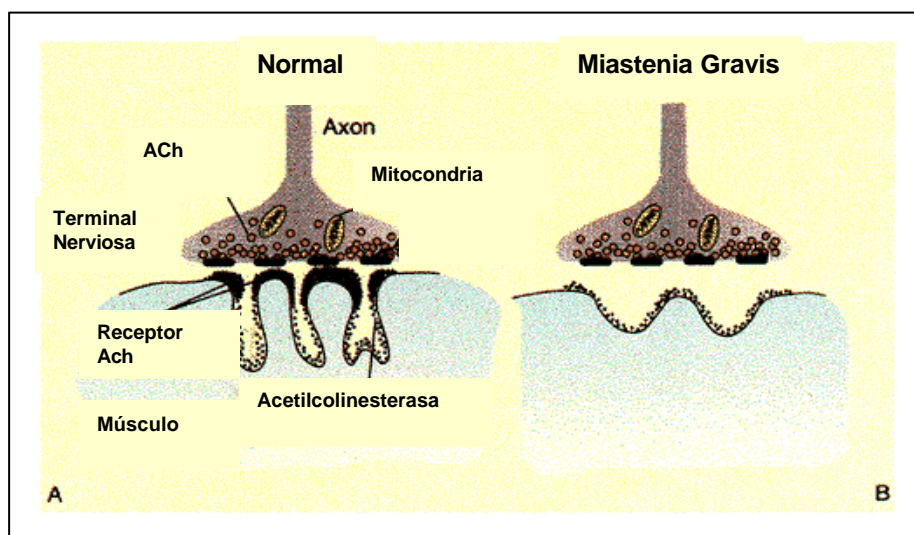


Figura 8. Unión neuromuscular normal (A) y en la Miastenia Gravis (B)

En general, el grado de reducción de los receptores se correlaciona con la severidad clínica de la MG. Aunque, se ha demostrado que en pacientes con afectación extraocular exclusivamente, también existe una reducción de los receptores en los músculos de las extremidades.<sup>67</sup>

## 1.2.2 EL RECEPTOR DE ACETILCOLINA

El receptor nicotínico de la acetilcolina es el objetivo o diana de la respuesta autoinmune en la MG. El receptor es una glicoproteína pentamérica con un peso molecular aproximado de 250.000 daltons, situado en la membrana basal y que está compuesto por 5 subunidades (dos subunidades  $\alpha$ , una  $\beta$ , una  $\delta$ , una  $\gamma$  y una  $\epsilon$ ). Esta configuración cambia en la forma adulta, reemplazándose la subunidad  $\gamma$  por la subunidad  $\epsilon$ , que le confiere propiedades cinéticas más rápidas en relación con el canal iónico situado en la parte central del receptor.

Cada subunidad tiene cuatro dominios o zonas por las que asoma a través de la membrana basal de la célula muscular, denominadas  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$  y  $M_4$ . La zona  $M_2$  de cada subunidad rodea el canal de iones, por eso cambios en la composición de los aminoácidos de la zona  $M_2$  producen alteraciones en las propiedades del canal de iones, como el tiempo de apertura y la conductancia. La entrada al canal de iones en la superficie extracelular, el vestíbulo externo, está delimitada por aminoácidos cargados negativamente, que concentran cationes en el canal. En la vertiente intracelular de la membrana, un pequeño vestíbulo interno es también delimitado por aminoácidos cargados negativamente<sup>69</sup>.

Típicamente, cada receptor se une a dos moléculas de Ach. El grupo acetil de ambas moléculas de Ach se une a la subunidad  $\alpha$ , mientras que el grupo amonio cuaternario de una molécula se une a la subunidad  $\delta$ , y el de la molécula restante a la subunidad  $\epsilon$  o  $\gamma$ . Cuando se produce esta unión el canal, que se mantenía funcionalmente cerrado, se abre permitiendo el paso de iones. (figura 9)

De forma característica los RACh se concentran en la parte superior de los pliegues o invaginaciones sinápticas. La vida media del RACh adulto es de 8 a 11 días, mientras que la forma fetal es de tan solo 24 horas. Constantemente los R-Ach se están renovando en la unión neuromuscular<sup>70</sup>. En este proceso los nervios motores desempeñan una función importante regulando su síntesis, la composición de las subunidades, su distribución y también su degradación<sup>71, 72, 73, 74</sup>. La transmisión neuromuscular juega un papel clave en la regulación neuronal de estas propiedades<sup>75</sup>. Así un aumento de la transmisión induce un incremento en la transcripción genética de los R-Ach, como ha sido demostrado en la MG inducida



experimentalmente<sup>76</sup>. Este proceso constante de recambio y renovación es lo que permite una recuperación completa de los síntomas en los pacientes con MG, una vez controlada la respuesta inmune.

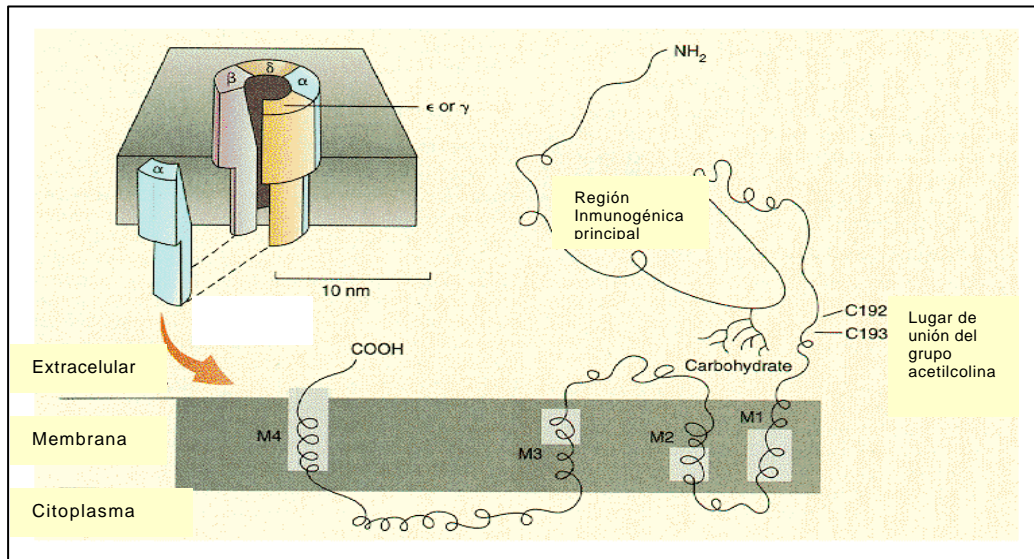


Figura 9. Las subunidades del RACH forman un complejo alrededor del canal de iones central. Cada subunidad asoma a través de la membrana en cuatro sitios (sitios M1, M2, M3 y M4). Si vemos por separado la subunidad  $\alpha$ , observamos que el aminoácido terminal es extracelular, haciéndose accesible a la Ach, por eso la unión es principalmente a este nivel (aminoácidos 192-193). En la MG., los auto-Ac se pueden unir a varios epitopos de todas la subunidades, pero en la mayoría de las ocasiones lo hacen en esta región inmunogénica de la subunidad  $\alpha$ .

El factor de seguridad de la transmisión neuromuscular es la diferencia entre el potencial de la placa terminal (*end-plate potencial*) y el potencial requerido para generar un potencial de acción<sup>69</sup>. Los diferentes tipos de fibras difieren en este factor de seguridad. Así los músculos extraoculares no tienen factor de seguridad, mientras que en las fibras de contracción rápida es mayor que en las de contracción lenta. La microestructura de la placa terminal, la sensibilidad de la Ach, la densidad de los canales de Na y el contenido de quants contribuyen a establecer estas diferencias<sup>69</sup>.

### **1.2.3 INMUNOPATOGÉNESIS DE LA MIASTENIA GRAVIS.**

Es ampliamente aceptado que las alteraciones de la unión neuromuscular que se producen en esta enfermedad son debidas a procesos mediados por anticuerpos. Esta evidencia se apoya en cinco criterios que definen la patogénesis de los procesos mediados por auto-anticuerpos<sup>77</sup>:

- El primero es la presencia de auto-anticuerpos. Aproximadamente del 80 al 90% de los pacientes con MG. presentan anticuerpos contra los receptores de acetilcolina (AC-antiRAch)<sup>78</sup>.
- Segundo, el anticuerpo interacciona con su antígeno diana, el receptor de acetilcolina. En los pacientes con MG., se ha observado la presencia de Ig.G adyacente a los R-Ach en la unión neuromuscular mediante el estudio con microscopía electrónica y técnicas inmunohistoquímicas<sup>79</sup>.
- Tercera, la transferencia pasiva de inmunoglobulinas de pacientes con MG. reproduce en el receptor los síntomas característicos de esta enfermedad. Este hecho proporciona la evidencia más directa del papel patogénico de los anticuerpos<sup>80</sup>.
- Cuarto, la inmunización con el antígeno produce un modelo de la enfermedad con las mismas características fisiológicas, clínicas y diagnósticas que la MG.<sup>81</sup>.
- Y por último, una reducción de los niveles de AC-antiRAch mediante inmunosupresión o plasmaféresis provoca una mejoría de los síntomas miasténicos en la mayoría de los pacientes<sup>82, 83</sup>.

En los avances producidos en el conocimiento de los procesos inmunopatológicos de la MG. han sido de crucial importancia la aportación de dos fenómenos presentes en la naturaleza. El primero es la existencia de algunos peces como la anguila eléctrica o la raya torpedo, cuyos órganos eléctricos son

extremadamente ricos en R-Ach. El segundo son las neurotoxinas derivadas del veneno de serpientes, como la toxina naja y la  $\alpha$ -bungarotoxina, que se unen a los R-Ach con alta afinidad, permitiendo de esta forma la identificación y purificación del antígeno. Esta posibilidad de purificar el antígeno ha ayudado a establecer la naturaleza autoinmune de la MG. y a desarrollar un modelo animal de la enfermedad, la denominada miastenia gravis experimental autoinmune.

Tal y como propone Drachman y McIntosh<sup>84</sup> podríamos resumir en cuatro las características patogénicas fundamentales de la MG.:

1. La pérdida de RACH es debida a un proceso mediado por AC.
2. La respuesta de los AC. contra el RACH es dependiente de Células T.
3. El RACH es un antígeno altamente inmunogénico.
4. La respuesta inmune al RACH es altamente heterogénea.

Para analizar la respuesta autoinmune en la MG. es fundamental conocer el papel que desempeñan los linfocitos B, los linfocitos T y Timo. Así, si bien las células T dirigen la respuesta inmune en la MG., el ataque es llevado a cabo únicamente por los AC-antiRACH producidos por las células B, sin la asistencia de células T efectoras.

### **1.2.3.1 LINFOCITOS B EN LA MG.**

#### **➤ Características generales de los AC-antiRACH**

Es fundamental tener en cuenta que los AC-antiRACH en la MG. humana son heterogéneos con respecto al isotipo, mecanismo de acción y epitopo de reconocimiento<sup>85</sup>. Esto implica que los anticuerpos son producidos por diferentes clones de células B específicas del receptor de Ach, descartando la posibilidad de que la MG. sea causada por la expansión de un solo clon de células B “prohibidas”. El concepto de células prohibidas fue propuesto por F.M Burnet<sup>86</sup> en su teoría de la selección clonal, denominando así a aquellas células que escapaban de la “censura” inmunológica.

Esta marcada heterogeneidad de los AC-antiRAch sugiere que el receptor de la Ach es reconocido como un auténtico autoantígeno durante algún estadio de la enfermedad<sup>85</sup>. Si la MG fuera causada por una reacción cruzada con un epitopo de un antígeno microbiano (imitación molecular), entonces tendríamos que postular que hay una diseminación intramolecular e intermolecular del determinante reconocido en estadios posteriores para así poder explicar esta marcada heterogeneidad de los anticuerpos.

En los pacientes con MG. generalizada, los AC-antiRAch se distribuyen principalmente entre las subclases IgG1, IgG2 e IgG3<sup>87</sup>. Esto implica que los linfocitos B específicos para el R-Ach cambian sus inmunoglobulinas (isotipos) al menos en una ocasión, lo que sugiere que la producción de AC-antiRAch por los linfocitos B depende de la estimulación y regulación de linfocitos T helper específicos del R-Ach.<sup>85</sup>

Gran parte del conocimiento actual de la estructura del R-Ach se ha obtenido gracias a los estudios con anticuerpos monoclonales. Sócrates, Tzartos, Lindstrom y colaboradores presentaron las series más amplias. Sus estudios se basaron en la inmunización de ratas con R-Ach de diferentes especies<sup>88, 89</sup>.y nos han permitido identificar la orientación transmembrana de los segmentos del R-Ach, la interacción entre las células B/T y los diferentes mecanismos patogénicos mediados por AC que lesionan la unión neuromuscular.

El gran tamaño y la compleja estructura del receptor de la Ach sugieren que los AC se unen a diferentes epitopos del receptor<sup>90</sup>. Normalmente, los AC reconocen los epitopos según la estructura espacial o tridimensional. Así, los AC. con mayor relevancia patogénica se dirigen a la zona extracelular de la molécula del receptor<sup>88</sup>. La mayoría de los cuales se une a la subunidad  $\alpha$ , posiblemente porque cada molécula tiene dos subunidades. Aproximadamente el 60% de los Ac-antiRAch se unen a una región restringida y determinada de la subunidad  $\alpha$ , llamada la "región inmunogénica principal" (main immunogenic region, MIR)<sup>88, 91, 92</sup>(Figura 8). Incluso estos Ac también son diferentes al unirse a diferentes epitopos dentro de la región inmunogénica principal<sup>93</sup>. Esta gran heterogeneidad de los Ac, y de los linfocitos B que los producen, es de capital importancia a la hora de diseñar estrategias inmunológicas en el tratamiento de la Miastenia Gravis.

En la mayoría de los pacientes con MG., el 50% de los AC-antiRAch contienen la cadena ligera  $\kappa$ , no mostrando ninguna variación con respecto a la distribución general entre las cadenas  $\kappa$  y  $\lambda$  de las inmunoglobulinas humanas (la relación entre  $\kappa$  y  $\lambda$  es aproximadamente 3:2)<sup>87</sup>. Sin embargo en algunos pacientes con MG., especialmente en las formas oculares puras, se ha apreciado un sesgo hacia la cadena  $\kappa$  en los AC-antiRAch.<sup>87</sup>

➤ **Correlación entre el nivel de AC-antiRAch y la severidad clínica.**

Aunque entre el 85-90% de los pacientes con MG. generalizada tienen altos títulos de AC-antiRAch, es bien sabido que no existe una correlación directa entre el nivel de anticuerpos medidos mediante las técnicas habituales de inmunoanálisis y la severidad de la enfermedad. Sin embargo si parece haber alguna correlación entre la disminución del título de AC-antiRAch y el estado clínico en respuesta a diferentes maniobras terapéuticas<sup>94</sup>.

Existen varias explicaciones posibles para esta observación:

1. El radioinmunoanálisis no detecta los AC. dirigidos contra el sitio de unión, los cuales son posiblemente los tienen más capacidad patogénica.
2. Algunas de las poblaciones de AC. detectados se unen a epitopos que no son patogénicos.
3. Algunos de los AC. no son patogénicos por la falta de potencial biológico, como la incapacidad para fijar el complemento.
4. Un importante epitopo del R-Ach puede no tener una conformación apropiada cuando es extraído de la membrana muscular para ser usado en las técnicas de inmunoanálisis.
5. Anticuerpos contra ciertos epitopos de determinadas secuencias de determinadas cadenas pueden no ser patogénicos cuando se transfieren a modelos animales en experimentos con anticuerpos monoclonales.
6. Puede haber importantes factores no inmunológicos a nivel de la placa terminal que afectan al factor de seguridad de la placa terminal.

Pero fundamentalmente, es la heterogeneidad de los AC la que explica la pobre correlación entre el nivel de los AC-antiRAch y la severidad clínica<sup>95</sup>, debido a que los diferentes AC varían en su capacidad de producir alteraciones. Sin embargo, si existe correlación entre la severidad clínica y la capacidad funcional de los AC, es decir su capacidad para acelerar la degradación de la Ach y bloquear la unión de la Ach con su receptor<sup>95</sup>. Así mismo, los AC de algunos pacientes tienen mayor efecto en la degradación y otros en el bloqueo. Estas particularidades probablemente se producen dependiendo de a qué epitopo del receptor se une el AC y también de su capacidad de activar el complemento. Presumiblemente, tan sólo determinadas poblaciones de AC-antiRAch son patogénicas<sup>96</sup>.

### ➤ **Mecanismos mediados por Anticuerpos**

Los anticuerpos son capaces de reducir el número de receptores de Ach mediante al menos tres mecanismos:

- **Aceleración de la degradación de los R-Ach:** La capacidad de los anticuerpos de los pacientes con MG. para acelerar la degradación de los R-Ach se demostró con el estudio de cultivos de células musculares, utilizando la  $[^{125}]$   $\alpha$ -bungarotoxina para seguir la tasa de degradación del R-Ach<sup>97</sup> y también en vivo en uniones neuromusculares intactas<sup>98</sup>. En aproximadamente un 90% de los pacientes con MG., la Ig.G sérica triplica el índice de degradación normal de los receptores<sup>99</sup> mediante un mecanismo de endocitosis del complejo formado por el receptor unido al anticuerpo. En este mecanismo es fundamental la unión de la Ig con los receptores, ya que los fragmentos Fab de los pacientes miasténicos por si solos no aceleran la degradación de los receptores.<sup>100</sup> Así estudios morfológicos han demostrado que el primer evento posterior a la exposición del tejido muscular a la Ig.G miasténica es la agregación de los R-Ach en cúmulos<sup>101</sup>. Este proceso continúa con la interiorización de los receptores mediante endocitosis y se completa con la digestión de estos por el sistema enzimático lisosómico.
- **Bloqueo de los R-Ach:** En el 50 a 88% de los pacientes con MG. se ha demostrado, mediante el cultivo de células musculares<sup>95</sup>, que la Ig.G bloquea los lugares de unión de la Ach con su receptor. Debido al pequeño tamaño de los sitios de unión del receptor<sup>102</sup>, parece probable que los Ac se unan en las

proximidades más que directamente a ellos. En la mayoría de los casos este mecanismo es considerado de menor importancia en vivo<sup>103</sup>.

- Lesión de la unión neuromuscular: Varias líneas de evidencia apoyan el papel del complemento en la patogénesis de la MG, de hecho la disminución del complemento constituyó uno de los primeros descubrimientos que indujeron a pensar en la naturaleza autoinmune de esta enfermedad<sup>104</sup>. El examen con microscopía electrónica de las uniones neuromusculares de pacientes con MG. revelan los cambios de aplanamiento y simplificación de los pliegues postsinápticos y métodos inmunohistoquímicos han demostrado la presencia de complejos de ataque del complemento en las uniones neuromusculares<sup>105</sup>. En los pacientes con MG se encuentran depósitos de C3 y C9 en las uniones neuromusculares, e incluso la fracción C9 del complemento aparece en concentraciones directamente proporcionales al grado de lesión de estas uniones. Sin embargo en estudios recientes se ha observado la presencia de C3 y C9 en uniones neuromusculares indemnes de músculos periféricos de pacientes con MG puramente ocular, por lo que los depósitos de complemento no implicarían obligatoriamente una destrucción de los pliegues sinápticos<sup>106</sup>. Otra evidencia del importante papel del complemento se ha observado en estudios en los que se realiza la transferencia pasiva de anticuerpos a ratones, apreciándose que el efecto patogénico de la Ig.G es dependiente en parte de la presencia de complemento en el ratón<sup>107</sup>.

### **1.2.3.2 MIASTENIA GRAVIS SERONEGATIVA**

Paradójicamente en el 10 al 20% de los pacientes con MG adquirida no se detectan AC. mediante las técnicas comunes de radioinmunoanálisis<sup>78,87, 99</sup>. Aunque la mayoría de estos pacientes presenta una afectación localizada, hay un pequeño subgrupo sin AC. y con debilidad generalizada,<sup>108, 109</sup>.

Actualmente se sabe que estos pacientes tienen AC. circulantes pero que no son detectados por el radioinmunoanálisis. Así, múltiples estudios han demostrado varios hechos. La transferencia de inmunoglobulinas de estos pacientes a ratones induce una disminución del número de receptores de Ach en la unión neuromuscular

y reduce los potenciales miniatura de la placa terminal<sup>109</sup>. También aceleran la degradación de los R-Ach en cultivos celulares y se ha evidenciado en estudios con líneas celulares humanas que estas inmunoglobulinas interfieren en el normal funcionamiento de los canales iónicos del receptor<sup>110,111</sup>. Todo esto conduce a la conclusión que la MG seronegativa es un trastorno mediado por anticuerpos. La incapacidad o imposibilidad para demostrar estos Ac. por inmunoanálisis, cuando han sido demostrados en sistemas de análisis con cultivos celulares, sugiere que o bien los Ac. están dirigidos contra epitopos no presentes en el extracto soluble de R-Ach o que tiene baja afinidad para su detección con el sistema estándar de inmunoanálisis<sup>67</sup>.

### **1.2.3.3 LINFOCITOS T. Mecanismos patogénicos celulares**

Aunque la producción de AC. contra el R-Ach es directamente atribuible a los linfocitos B, las células T desempeñan un papel clave en la respuesta mediada por AC. en la MG tanto en humanos como en animales<sup>112,113,114</sup>.

Así los linfocitos T de pacientes con MG responden a la estimulación con el R-Ach y aumentan la producción de AC-antiRach en vitro<sup>115</sup>. Entre los linfocitos circulantes de los pacientes miasténicos se encuentran células T y B específicas para el R-Ach, sin embargo en el timo las células T específicas para el R-Ach se encuentran en mayor número y son más fácilmente aisladas aquí que en la sangre periférica<sup>116</sup>. Esta mayor concentración de linfocitos T específicos en el timo apoyaría el concepto de autosensibilización intratímica de las células T contra el R-Ach presente en el timo<sup>117</sup>.

Aunque los linfocitos T específicos del R-Ach son más numerosos en pacientes con MG que en sujetos normales, también están presentes en sujetos sanos, pudiendo responder contra el receptor de Ach<sup>118</sup>. Precisamente la existencia de estos linfocitos T específicos en el repertorio inmunológico normal demuestra que las células T autorreactivas son componentes normales de un sistema inmune normal<sup>85</sup>. Sin embargo bajo circunstancias normales, estas células potencialmente patógenas deben ser estrechamente controlares por mecanismos de regulación, así



la aparición de autoinmunidad contra el R-Ach va a depender de la pérdida del control inhibitorio<sup>85</sup>.

Muchos trabajos han tenido como objetivo determinar los patrones de respuesta al antígeno de las células T.

Así, se ha visto que las células T no desempeñan un papel efector (CD8+) en la MG<sup>67</sup>. Aunque ocasionalmente se han observado depósitos de células mononucleares en los músculos de los pacientes miasténicos, son muy escasos y parecen corresponder a monocitos y macrófagos<sup>119</sup>.

En general, el linfocito T helper (CD4+) responde al antígeno cuando este ha sido degradado enzimáticamente o procesado por una célula presentadora de antígenos (APC) y además está asociado a moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MCH)<sup>120</sup>. El reconocimiento del antígeno unido al receptor de la célula T y al MHC clase II es altamente específico, con escasa reactividad cruzada para otros péptidos antigénicos. El linfocito CD4+ debe recibir además una segunda señal que proviene de la APC (Interleuquina) para iniciar la activación y proliferación de las células T. Si la señal coestimuladora está ausente, la célula T es inactivada.<sup>121</sup> Una vez activada la célula T secreta citoquinas, que ayudan a las células B a producir más anticuerpos.

Análisis de las células T de pacientes (y animales) con MG han revelado una gran heterogeneidad en los patrones de respuesta. Las células de cada paciente responden a múltiples epitopos, y también existen substanciales diferencias entre los epitopos ante los cuales responden<sup>122,123,124</sup>.

#### **1.2.3.4 MIASTENIA GRAVIS EXPERIMENTAL AUTOINMUNE**

La investigación y el conocimiento de los mecanismos patogénicos en la MG han sido potenciados por el desarrollo de la denominada miastenia gravis experimental autoinmune (EAMG).

El descubrimiento en 1973 de la EAMG surgió de experimentos cuya intención era conseguir anticuerpos con la finalidad de emprender estudios estructurales tras la obtención de R-Ach purificados procedentes de anguilas eléctricas.<sup>81</sup>

Aunque los primeros animales en los que se desarrolló la EAMG fueron conejos, los estudios más extensos han sido llevados cabo en muridos. Pero la EAMG puede ser inducida en diferentes especies de animales de experimentación con R-Ach purificados junto con varios determinantes inmunológicos. El modelo de enfermedad también puede ser iniciada por la transferencia pasiva de anticuerpos policlonales isogénicos o por la inyección de anticuerpos monoclonales anti-RAch.

En la EAMG la respuesta del AC-antiRAch se detecta en la primera semana, aumentando progresivamente con el tiempo. La debilidad ocurre transitoriamente en la primera semana -fase aguda-, seguida por un segundo episodio progresivo -fase crónica- que frecuentemente conduce a la muerte del animal. Es esta fase crónica la que se asemeja más a la MG humana en cuanto a los mecanismos por los cuales produce la lesión de la unión neuromuscular, de ahí que sea un buen modelo para llevar a cabo los test iniciales de las diferentes terapias inmunosupresoras.<sup>125</sup>

Si bien la respuesta inmune de la MG humana es casi idéntica a la de la EAMG, hay algunas diferencias. La primera es la ausencia de la fase aguda de la EAMG en la MG humana. La segunda es la ausencia de alteraciones en el timo de los animales con EAMG. Lo que sugiere que los cambios típicos de timo miasténico son más bien primarios que secundarios al proceso inmunopatogénico.

### **1.3 TIMO Y MIASTENIA GRAVIS.**

Pero a principios de este siglo, la ciencia médica no sólo se percató de la coexistencia de alteraciones tímicas en los pacientes con MG, sino de que la extirpación de la glándula conlleva a menudo una mejoría de la sintomatología miasténica.

La primera timectomía en un paciente miasténico fue llevada a cabo en 1911 por Ferdinand Sauerbruch<sup>41</sup>, en una paciente joven afectada de hipertiroidismo y MG. La intervención se realizó en un intento de tratar la condición tiroidea, pero se apreció en el postoperatorio que los síntomas miasténicos también mejoraron temporalmente. Unos años más tarde, en 1930, extirpó timomas en dos pacientes con MG, pero estos fallecieron en el postoperatorio. En 1939, Blalock realiza la primera extirpación quirúrgica con éxito de un tumor tímico en un paciente miasténico, manteniéndose el paciente asintomático durante años. Viendo la mejoría clínica en el paciente, Blalock realizó otras 20 timectomías en pacientes miasténicos con o sin tumoraciones tímicas, consiguiendo una mejoría de los síntomas<sup>44</sup>.

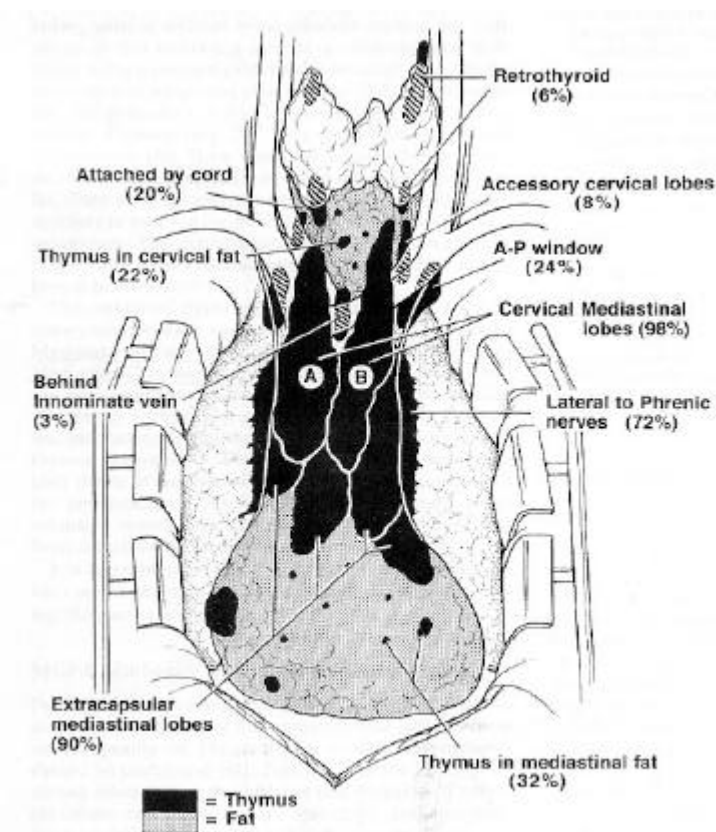
### **1.3.1 Características generales del timo**

La palabra timo deriva del término griego *thymus*, que tiene dos acepciones principales dependiendo de si la pronunciación recae sobre la primera o segunda sílaba. La primera definición es sinónimo del carácter heroico caracterizado como espíritu, coraje, corazón y poder, en clara relación con la proximidad anatómica de esta glándula con el corazón. Y la segunda definición deriva de la similitud del timo con la flor de la hierba *thyme*.

Embriológicamente, el timo deriva fundamentalmente de la tercera bolsa faríngea. También, puede derivar tejido tímico de la cuarta bolsa faríngea, pero en el hombre este primordio suele estar ausente o ser rudimentario dando lugar a masas de tejido vestigial. De acuerdo con Patton<sup>126</sup>, el primordio tímico aparece hacia la sexta semana, constituido por endodermo ventral de la tercera bolsa faríngea y el ectodermo del suelo del surco branquial. Del ectodermo derivan las células epiteliales de la corteza y del endodermo las células epiteliales de la médula. Hacia la séptima semana el primordio del timo crece rápidamente pero mantiene su conexión con la tercera bolsa y por lo tanto con el rudimento paratiroideo. Las masas de tejido tímico derechas e izquierdas se deslizan hacia la línea media, caudalmente al primordio tiroideo, y hacia la octava semana entran en contacto. Entre la séptima y octava semana el rudimento de células epiteliales tímicas comienza a ser colonizado por células precursoras hematopoyéticas. La glándula migra caudalmente hasta situarse en el mediastino anterior, por debajo del esternón y encima de los grandes

vasos y el pericardio. Hacia la vigésima semana la morfogénesis del timo se ha completado. En el segundo y tercer trimestre, el timo aumenta dramáticamente y funcionalmente está en pleno proceso de diversificación del repertorio de células T que, una vez maduras emigran a la periferia estableciendo el "pool" de células T periféricas.

De acuerdo con su origen bilateral, el timo es considerado una estructura bilobar. Generalmente los dos lóbulos son asimétricos y están fusionados en la línea media. Los polos o extremos de los lóbulos se extienden cranealmente hasta la glándula tiroidea, con quien se relaciona a través del ligamento timotiroideo, y caudalmente descansan sobre el pericardio.



**Figura 10:** Localizaciones extracapsulares de tejido tímico (reproducido de Neurology 1997;48(suppl 5):S52-S63.)

Pero como han demostrado muchos autores se puede encontrar tejido tímico fuera de los límites de la glándula, desde el diafragma hasta el cuello. Así, en una pequeña serie de pacientes, Masaoka<sup>127</sup> encontró un 72% de incidencia de tejido tímico entre la grasa mediastínica del compartimento anterior, y Jaretzki y

Wolf<sup>128</sup> observaron que un 32% de los pacientes tienen tejido tímico en el cuello por fuera de las extensiones normales de los lóbulos tímicos (figura10).

El aporte arterial de la glándula lo llevan a cabo pequeñas ramas de la arteria tiroidea inferior, arteria mamaria interna y de ramas cardiofrénicas. El drenaje venoso se hace principalmente por un tronco que nace en la cara posterior de la glándula y drena directamente en la vena innominada.

El timo en el recién nacido tiene un peso medio de 15 g. y es en este periodo neonatal cuando la glándula alcanza el tamaño relativo más grande. Continúa creciendo hasta la pubertad llegando a un peso medio de 30 a 40 g., y de forma progresiva y gradual va sufriendo un proceso de involución, en el que el tejido tímico es sustituido por tejido graso, reduciéndose a un peso entre 5 y 25 g.

Cada lóbulo tímico está recubierto por una cápsula fibrosa que se extiende hacia el parénquima formando septos que dividen la glándula en pequeños lóbulos de 0.5 a 2 mm (Figura 11). Tal y como describieron Marchevsky y Kanebo<sup>129</sup> la capa cortical está compuesta por linfocitos agrupados junto con células epiteliales y mesenquimales. Dentro de las células epiteliales de la corteza, se pueden diferenciar dos tipos: a) las células epiteliales subcapsulares, que forman una línea continua en la periferia de la corteza y que además tienen la capacidad de secretar hormonas como la timosina y la timopoyetina, y b) las células corticales internas, que carecen de la capacidad de secretar hormonas y que antigénicamente difieren de las células subcapsulares. La células epiteliales de la médula tienen, a diferencia de las de las subcapsulares, una forma fusiforme y unas características antigénicas diferentes pero conservan la capacidad de secretar hormonas Pero lo que caracteriza a la médula es la presencia de unas estructuras especializadas denominadas los

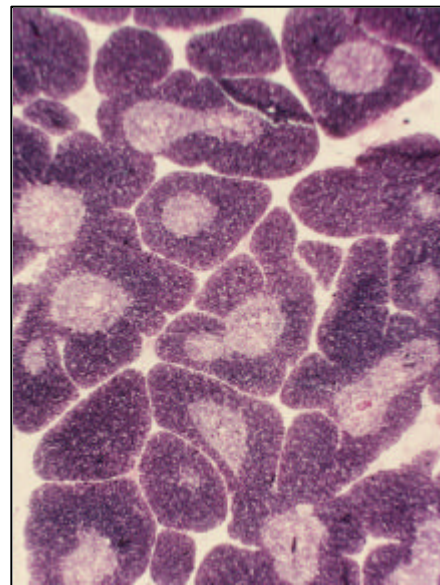


Figura 11: Imagen microscópica del Timo

corpúsculos de Hassal, que consisten en grupos de células epiteliales agrandadas dispuestas de forma concéntrica dando una apariencia laminar o en capas de cebolla. Estas células no son secretoras y su característica antigénica es que reaccionan fuertemente con anticuerpos a keratina de alto peso molecular, característica de las células epiteliales maduras.

Los linfocitos son las células que dominan el panorama histológico de la glándula. Embriológicamente, estas células derivan de células precursoras provenientes de la médula ósea, y que se diferencian y proliferan en respuesta al microambiente de las células tímicas. Los timocitos o linfocitos tímicos se localizan en mayor número en las zonas corticales, entre un 60.80% del total, y menos en las porciones medulares, 15 a 20%. La mayoría de los timocitos son células T, aunque también se han observado linfocitos B en el espacio perivascular y en la médula.

#### ❖ **Diferenciación intratímica de las células T.**

La función principal del timo es generar el repertorio de células T del organismo<sup>130</sup>. Esto implica gran cantidad de procesos madurativos fundamentales. Primero, generar la ingente diversidad de receptores de la célula T. Segundo, llevar a cabo la maduración y generación de linfocitos T inmunocompetentes. Y por último, durante este periodo de diferenciación se desarrolla la autotolerancia inmunológica.

La diferenciación de las células T comienza en el momento en que el precursor, derivado de la médula ósea, entra por primera vez en el timo ya sea durante la embriogénesis o en cualquier momento de la edad adulta. La célula primitiva progenitora-T, que no expresa CD4 ni CD8 ni ningún otro receptor de célula T madura, entra en timo probablemente a través de la cortical<sup>131</sup>. Esta célula progenitora primitiva entra en contacto con las células de la región estromal que forman un microambiente idóneo para la proliferación y diferenciación de la célula T. Este microambiente está formado por células no linfoides (células epiteliales derivadas de la bolsa faringea y macrófagos y células interdigitales derivadas de la médula ósea).

Durante los diferentes estados de maduración la célula T precursora va migrando de un microambiente a otro, permitiendo cada uno un estadio madurativo diferente. La migración generalmente ocurre centrípetamente, comenzando en la áreas subcapsulares más externas para ir progresando hacia zonas corticales más profundas. En esta progresión por la cortical, las células T adquieren los dos receptores CD4 y CD8. En el siguiente paso de esta migración y maduración las células T CD4+/CD8+ van a perder uno de los dos receptores, convirtiéndose en linfocitos T CD4+/CD8- o CD4-/CD8+. Algunos de estos linfocitos ya maduros emigran hacia la médula, mientras que otros abandonan el timo vía la cortical o los vasos córticomedulares.

Esta “educación” de los linfocitos T en el timo tiene como resultado una diversificación de los receptores antigénicos del linfocito, lo que le confiere funciones específicas a los diferentes clones de células T. De esta forma obtenemos dos subpoblaciones de linfocitos, diferentes en cuanto a su función y comportamiento. Así, los linfocitos T CD4+ actúan fundamentalmente como células colaboradoras o “*helper*” en la formación de anticuerpos y como efectoras en la hipersensibilidad retardada. Estos linfocitos solo reconocen los péptidos antigénicos en el contexto de moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Por el contrario, los linfocitos T CD8+ son células efectoras en las infecciones virales y son los responsables del rechazo de los injertos. Estas solo reconocen los antígenos en relación con moléculas clase I del CMH<sup>130</sup>.

Pero la maduración de las células T en el timo también incluye importantes interacciones entre los receptores de las células T en desarrollo y péptidos propios, expresados en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) presente en la superficie de las células estromales del timo. De esta forma se hará una selección positiva de aquellas células T que reconocen el complejo formado por el péptido/CMH como propio, y una selección negativa de las poblaciones de linfocitos T que reaccionan contra antígenos propios.

Para que todo este proceso de maduración y organización del sistema inmune sea llevado a cabo con normalidad, es fundamental que la arquitectura del timo se mantenga íntegra.<sup>85</sup>

Durante el curso de la investigación de las interacciones de los diferentes linfocitos en el timo, Wekerle<sup>132</sup> encontró que la glándula albergaba células mioides que expresaban abundantemente el receptor de Ach, localizadas principalmente en la médula.

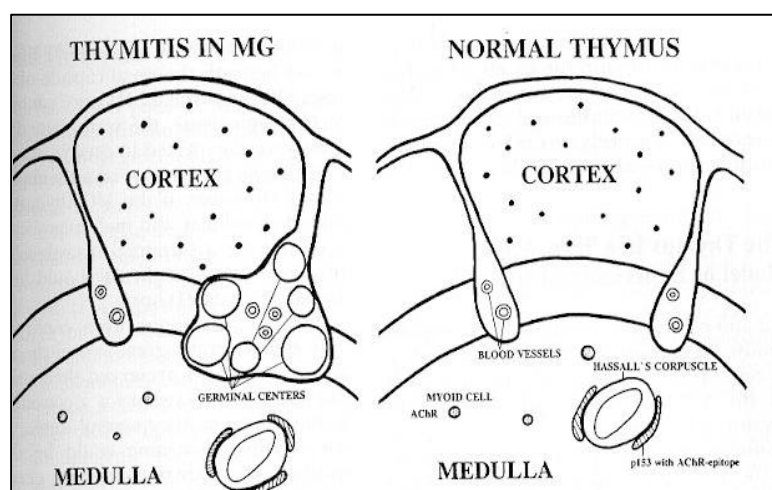
### 1.3.2 La relación del timo con la MG

Durante largo tiempo los investigadores han considerado el timo como el elemento principal en la patogénesis de la MG,. Sin embargo, la naturaleza del papel que desempeña no ha sido claramente definido, aunque hay varias líneas de evidencia que apoyan este papel patogénico.

#### 1.3.2.1 Evidencia anatomopatológica

El 80-90% de los pacientes con MG muestran alteraciones patológicas en el timo. Aproximadamente el 70% de los pacientes presentan hiperplasia folicular linfoide, 10% timomas y el 20% restante atrofia tímica<sup>133</sup>.

La hiperplasia folicular linfoide se encuentra con más frecuencia en mujeres con un desarrollo precoz de la enfermedad y que asocian haplotipos HLA-B8 y



**Figura 11:** Arquitectura básica de timo normal a la derecha y del timo hiperplásico a la izquierda con los centros germinales situados en los espacios perivascuales (Reproducida de Myasthenia Gravis and Myasthenic disorders..Engel, A. Contemporary Neurology Series Ed: Oxford University Press N York 1999)



DR3+<sup>134</sup>. La arquitectura de la glándula está generalmente preservada, con la zona de la cortical y la médula bien demarcadas. Sin embargo la médula está poblada por múltiples centros germinales (figura 11) que tienen las mismas características que los centros germinales de los ganglios linfáticos periféricos. Estos centros germinales se sitúan en los espacios perivasculares al nivel de la unión córticomedular, estando la membrana basal epitelial a este nivel rota. Estos centros germinales no son exclusivos de la MG, también se han observado en pacientes fallecidos por lesiones traumáticas, lupus eritematoso sistémico, tirotoxicosis o esclerosis múltiple<sup>134</sup>, e incluso en pacientes normales, aunque en menor número<sup>135</sup>.

Aproximadamente un 15% de los pacientes con MG presentan tumores tímicos (timomas). Definimos los timomas como las neoplasias de las células tímicas epiteliales, por lo tanto los linfomas quedan excluidos. En el ámbito morfológico no existen claras diferencias entre los timomas que se asocian a MG y el resto<sup>136</sup>. Estos pacientes muestran características diferentes a los pacientes con hiperplasia folicular linfoide (HFL). Suelen tener más edad, no se ha visto asociación con el género ni tampoco con determinados haplotipos. Aunque puede encontrarse cualquier tipo de timomas, los más frecuentes son los corticales y los carcinomas bien diferenciados. El factor más característico de los timomas asociados a MG lo constituye la presencia de timocitos inmaduros CD-1 positivos que presentan una intensa interacción con las células neoplásicas de tipo cortical<sup>239</sup>. Se asume que la patogénesis de la MG paraneoplásica es diferente de la MG asociada a HFL<sup>137,138,139,140</sup>. Aunque los mecanismos de autosensibilización son desconocidos, las siguientes observaciones podrían ser relevantes. 1) En contraste con el timo hiperplásico, el tejido del timoma no produce anticuerpos antiRAch.<sup>141</sup> 2) Muchos timomas expresan anormalmente el epitopo del R-Ach  $\alpha$ -373-380<sup>142</sup>, pero sin embargo no expresan otros epitopos del R-Ach como el de la región inmunogénica principal (MIR). 3) Además los timomas expresan epitopos de otros antígenos musculares como el del receptor de la rianodina y de la titina<sup>138</sup>. 4) Las células epiteliales de los timomas son endocrinológicamente activas, producen timulina y timosina<sup>136</sup>. 5) En la mayoría de los casos no expresan antígenos HLA-DR O HLA-DQ, sin embargo normalmente sí expresan el antígeno de histocompatibilidad clase I (HLA-ABC).<sup>136</sup>

Los avances en el estudio de la miastenia experimental autoinmune (EAMG), también apoyan el papel del timo en la patogénesis de la enfermedad. Meinl<sup>143</sup> observó al examinar ratas que padecían la EAMG, que el timo no presentaba diferencias con respecto al de las ratas sanas. Como la MG humana, la EAMG está causada por anticuerpos que se unen al R-Ach. Sin embargo en la EAMG los anticuerpos no son generados en el timo, sino que aparecen tras la inmunización con R-Ach o por la transferencia pasiva desde un sujeto enfermo. Sin embargo ninguna de las características que distingue el timo miasténico humano están presentes en el timo de la EAMG, por lo que cabe pensar que los cambios en el timo no son secundarios a una respuesta inmune generalizada contra el R-Ach<sup>143</sup>.

### **1.3.2.2 Evidencia inmunológica**

Si la patogénesis de la MG comienza en el timo, entonces el timo miasténico debe tener la “maquinaria” celular y molecular necesaria para desencadenar una respuesta autoinmune. Esto significa que el timo debe contener el autoantígeno (el receptor nicotínico de la Ach), una célula presentadora de antígenos (APC) que pueda presentar de forma eficiente epitopos autoinmunógenos y por último, una célula T autorreactiva que reconozca esos epitopos. Además, el timo miasténico debería contener más linfocitos T específicos para el R-Ach que el torrente sanguíneo. Y por último, estas células T deberían estar presentes en mucha mayor proporción en los pacientes enfermos que en sanos.

En las zonas epiteliales medulares, en relación con los linfocitos T inmunocompetentes y maduros, existen células mioideas que producen y expresan R-Ach. Estas células mioideas no solo aparecen en el timo miasténico sino que están presentes en el timo de los sujetos normales en iguales proporciones<sup>144,142</sup>. Sin embargo, en el timo miasténico las células mioideas están en íntimo contacto con las más eficientes células presentadoras de antígeno localizadas en el timo: las células interdigitales-CMH clase II<sup>144,145</sup>. Esta relación no se observa en los timos normales. Se podría así especular, que las células interdigitales pueden procesar las células mioideas y presentar fragmentos del R-Ach en relación con sus moléculas clase II a los linfocitos T autoreactivos<sup>85</sup>.

Como ya hemos comentado con anterioridad la mayoría de los pacientes miasténicos presentan una hiperplasia folicular linfoide. Así, el espacio perivascular esta aumentado y ocupado por folículos linfoides formados por células B y centros germinales. Además, la membrana basal que separa el espacio perivascular de la médula no se conserva intacta.

Si tomamos todos estos datos en conjunto nos indican que el timo miasténico alberga un alto porcentaje de R-Ach y linfocitos T autoinmunes capaces de colaborar con la célula B para producir anticuerpos. Además el timo miasténico alberga una proporción anormal de linfocitos B productores de AC-antiRAch. Es decir tiene la “maquinaria” necesaria para desencadenar la respuesta autoinmune y se cumplen las premisas que nos orientan hacia el papel patogénico del timo en la MG.

### **1.3.2.3 Evidencia clínica.**

Aunque nunca se ha llevado a cabo un estudio controlado, la experiencia acumulada indica que la timectomía está asociada a unos excelentes resultados, medidos como remisión o mejoría de los síntomas. Aproximadamente el 35% de los pacientes presentar remisión completa, y un 50% mejoría importante, es decir un resultado significativamente mejor que el que presentan los enfermos que no son sometidos a tratamiento quirúrgico<sup>67</sup>. Los beneficios de la timectomía normalmente aparecen pasados meses e incluso años de la cirugía<sup>146</sup>.

El mecanismo por el cual la timectomía produce beneficios es todavía incierto. En general, los niveles de AC-antiRAch caen tras la timectomía<sup>147</sup>, aunque hay estudios controvertidos en este punto. Desde un punto de vista teórico, habría varios mecanismo posibles que explicarían este hecho. Primero, la extirpación del timo podría eliminar la fuente de estimulación antigénica continua, si las células mioides del timo son la fuente autoantigénicas. Segundo, la timectomía eliminaría el reservorio de células B secretoras de AC-antiRAch. Sin embargo hay que tener en cuenta que aunque los linfocitos T tímicos son capaces de secretar AC-antiRAch in vitro, la cantidad de anticuerpos producidos en el timo no es suficiente para explicar la provisión de AC. a todo el organismo.<sup>148</sup> Y tercero, la timectomía podría de alguna forma corregir la anormal regulación inmune en la miastenia gravis.<sup>67</sup>

## 1.4 ETIOLOGÍA

Uno de los problemas aun no resueltos de la MG, como en otras enfermedades autoinmunes, es determinar el origen de la respuesta autoinmune.

Como ya hemos explicado con anterioridad, el timo ha sido implicado como posible causa ya que aproximadamente el 75-90% de los pacientes con MG presentan alguna anomalía tímica<sup>149</sup>. Además los linfocitos B y T del timo de los pacientes con MG responden más al R-Ach que los linfocitos de la sangre periférica<sup>150</sup>. Y como ya comentamos en el apartado anterior, el timo además cuenta con la “maquinaria” precisa para desencadenar una respuesta autoinmune. También se ha postulado que una infección viral del timo pudiera desencadenar este proceso, sin embargo todos los estudios llevados a cabo en este campo no han sido capaces de demostrar tal infección<sup>151</sup>.

Otra hipótesis es que la MG se desencadenaría por mimetismo molecular, esto es una respuesta inmune ante un agente infeccioso que se parezca al R-Ach.

En algunos estudios se han demostrado que los AC-antiRach de algunos pacientes con MG se unían a una secuencia peptídica del virus del herpes simple, que es homóloga a la secuencia de la subunidad  $\alpha$  del R-Ach<sup>152</sup>. También se han presentado casos de reactividad cruzada entre bacterias y el R-Ach<sup>153</sup>. Sin embargo con la gran heterogeneidad de los AC-antiRach, si existiera un mecanismo de mimetismo molecular debería haber una diseminación intermolecular e intramolecular del determinante en estadios posteriores, lo cual explicaría la heterogeneidad de los anticuerpos<sup>140</sup>.

Estudios genéticos indican que los genes del Complejo Mayor de histocompatibilidad (CMH) pueden estar relacionados con la susceptibilidad para las enfermedades autoinmunes, y entre ellas la MG. La historia de estas extraordinarias lipoproteínas de la superficie celular comenzó con su reconocimiento en las reacciones a los trasplantes en ratones, lo que les supuso el premio Nobel a Gorer y Snell<sup>154</sup>. Estas glicoproteínas, denominadas moléculas de histocompatibilidad, están codificadas por un complejo de genes localizados en el cromosoma 6 y están presentes en todas las células de los vertebrados superiores. En el hombre se

llaman antígenos del sistema HLA, denominados así del inglés *human leucocyte antigen*, donde fueron descubiertas por primera vez. Dentro de estos antígenos de superficie podemos diferenciar los de clase I : HLA-A, HLA-B y HLA C, expresados en todas las células nucleadas, y los de clase II: HLA-DP, HLA DQ y HLA-DR presentes solo en células del sistema inmune. Cada uno de estos antígenos participa en respuestas inmunes diferentes. Una de las características de estos antígenos es su inusual polimorfismo, lo que hace que dos individuos de una misma especie no tengan los mismo receptores de membrana.

En la MG se han encontrado varias asociaciones. La MG asociada a hiperplasia tímica se relaciona al HLA A1,B8,DRB1, DRB3, DQA1 , y si la MG se asocia a timoma encontramos el haplotipo HLA-A24<sup>155,156,157</sup>. Así pacientes jóvenes que presentan el HLA-DR3 tienen un riesgo relativo de desarrollar MG de 3,3<sup>154</sup>. Los genes TNFA y TNFB, localizados en la proximidad del gen HLA, también han sido relacionados con la MG, asociada a hiperplasia o a timoma <sup>158</sup>. Estos genes producen citoquinas (TNF $\alpha$  y TNF $\beta$ , respectivamente) que juegan un importante papel en la regulación de la respuesta inmune a través de la inducción de genes como los de HLA y la activación células inmunes con efecto citotóxico sobre células tumorales.

## **1.5 CLINICA Y DIAGNÓSTICO**

### **1.5.1 DEFINICION**

En 1991 Kirschner<sup>159</sup> definió la MG como un desorden o grupo de desordenes neuromusculares caracterizados:

- 1) Clínicamente por una fatigabilidad anormal de la musculatura voluntaria tras la actividad repetida, que característicamente desaparece con el reposo;
- 2) Electrofisiológicamente por una disminución de la respuesta ante la estimulación repetida, así como por unos hallazgos característicos en la electromiografía simple;

- 3) Farmacológicamente por una mejoría de la transmisión neuromuscular y
- 4) por lo tanto de los síntomas tras la administración de drogas anticolinesterásicas;
- 5) Patológicamente: a) por la presencia de anormalidades en el timo como hiperplasia, neoplasia y cambios degenerativos, b) junto con una alteración de la estructura y disminución del número de receptores postsinápticos de acetilcolina en la unión neuromuscular - AchR-
- 6) Inmunológicamente: a) por la presencia de anticuerpos circulantes contra los R-Ach así como lesión de los receptores mediado por el complemento, b) por una respuesta favorable a la terapia inmunosupresora, incluyendo esteroides, drogas inmunodepresoras y plasmaféresis.

### **1.5.2 EPIDEMIOLOGIA**

La MG es una enfermedad poco frecuente pero no rara, con una prevalencia que varía del 0,5 a 12 casos por cada 100.000 habitantes<sup>160, 161</sup>. Este incremento de la prevalencia en los últimos años, se debe sin duda al aumento de la esperanza de vida de estos pacientes. La incidencia anual se cifra en torno a un nuevo caso por cada 300.000 habitantes. No se ha evidenciado que existan diferencias geográficas de incidencia, como existen en otras enfermedades autoinmunes. Por lo tanto si asumimos las últimas cifras de prevalencia, estimamos que en España existen aproximadamente 5000 personas con MG.

Aproximadamente el 90% de los pacientes desarrollan la enfermedad en la edad adulta, normalmente antes de los 35 años. Tan solo un 10% de los casos la enfermedad aparece entre el primer año de edad y la pubertad, es la llamada Miastenia Juvenil<sup>162</sup>. La Miastenia Neonatal Transitoria es un raro síndrome que aparece en los bebés recién nacidos de madres miasténicas por la transmisión transplacentaria de los anticuerpos. El bebé presenta todos los síntomas miasténicos y responde bien a la medicación habitual. La enfermedad desaparece espontánea y definitivamente a las 8 o 10 semanas, por lo que se diferencia claramente de la Miastenia Congénita.

La incidencia según el sexo y la edad presenta de forma característica dos picos, uno en torno a la vigésima y trigésima década afectando más frecuentemente a mujeres, y otro hacia la sexagésima y septuagésima década que afecta más varones.

### **1.5.3 HISTORIA NATURAL.**

La característica clínica cardinal es la debilidad y fatigabilidad de los músculos esqueléticos. Además, de forma característica en esta enfermedad, la debilidad tiende a aumentar con la actividad física repetida y mejora con el reposo.

Aunque cualquier músculo estriado puede estar afecto, suele tener una distribución característica. Generalmente suele afectar a la musculatura ocular y extraocular, los músculos extensores del cuello, deltoides, tríceps y psoas, así como a los músculos bulbares, faciales, mandibulares, del paladar y de la lengua. Dependiendo de a que grupo afecte encontraremos la sintomatología característica.

Síntomas como la ptosis palpebral, la diplopia o cambios en la expresión facial aparecen precozmente en la mayoría de los pacientes<sup>67</sup>, ya que los músculos inervados por los pares craneales son los primeros en ser afectados. Todos los síntomas son dependientes del esfuerzo, por lo que no aparecen en reposo.

Tan solo en un 15% de los enfermos la debilidad se limita a la musculatura extraocular y palpebral. En el 85% restante la afectación es generalizada<sup>163</sup>. Estos hallazgos se limitan al sistema motor, sin pérdida de reflejos, sensibilidad o alteración de la coordinación.

Aunque no existe un curso clínico definido en esta enfermedad, la miastenia gravis se caracteriza por frecuentes, impredecibles y espontáneas exacerbaciones y remisiones. Uno de los aspectos más interesantes es la aparición de remisiones clínicas en el 20-30% de los pacientes no tratados<sup>164</sup>. Además, un 75% de los pacientes con inicio puramente ocular sufren una generalización posterior de la enfermedad, en la mayoría de los casos durante los tres primeros años de la misma<sup>165</sup>.

Pero así como los pacientes pueden presentar remisiones, también pueden mostrar exacerbaciones de la enfermedad. En la mayoría de los casos éstas suelen ser poco importantes, pero en el 16% de los pacientes desembocan en una crisis miasténica<sup>166</sup>. Entendemos por crisis miasténica una agravación brusca de la clínica, con aumento de la fatiga y con especial afectación de la musculatura bulbar y respiratoria.

Las infecciones del tracto respiratorio superior así como el periodo premenstrual pueden agravar la evolución de la miastenia, sin embargo tiende a remitir temporalmente durante el embarazo o tras intervenciones no relacionadas con el timo<sup>167</sup>. Ocasionalmente, la gestación puede agravar los síntomas, especialmente en el postparto. Así mismo son también responsables del agravamiento de la enfermedad el hipertiroidismo, los tratamientos hormonales, ciertos anestésicos, los traumatismos, la hipopotasemia, las temperaturas extremas y determinados fármacos.(Tabla 1)

Tabla 1: Fármacos contraindicados en la MG

Quinina	Hexametoní	Polimixina B
Quinidina	Hematropina	Paramomicina
Procainamida	Mecamilamina	Tetraciclinas
Eter	Diuréticos	Sulfonamidas
Cloroformo	Estreptomicina	Gentamicina
Curare	Neomicina	Tobramicina
Clorpromacina	Viomicina	Fosfomicina
Meprobamato	Kanamicina	Norfloxacina
Guanetidina	Colimicina	Ciprofloxacino
Anovulatorios	Vacunaciones	Imipenen
Litio	D-penicilamina	Fenitoina

La mortalidad debida a MG ha caído de un 31% durante a los años cuarenta y cincuenta, a un 15% en la década de los sesenta, situándose actualmente por



debajo del 5%<sup>168</sup>. La mortalidad ocurre a cualquier edad, pero aparece un pico entre los 40 y 50 años, y aparece con más frecuencia transcurridos al menos 3 años de la enfermedad. El fallecimiento se debe con más frecuencia a un fallo de los musculosos respiratorios, generando como consecuencia atelectasias y neumonías.

### **1.5.4 Clasificación**

La miastenia la podemos clasificar en varios grupos dependiendo de la edad de aparición, del grupo muscular afectado y de la severidad de la afectación.

- **Miastenia Neonatal.** Suele aparecer en el 10-20% de los recién nacidos de madres miasténicas, por la transmisión transplacentaria de los anticuerpos. La incidencia y la severidad de la forma neonatal de miastenia no se correlacionan con la severidad o duración de la enfermedad en la madre, con la administración previa de anticolinesterásicos ni con el nivel de anticuerpos circulantes<sup>168</sup>. La clínica suele durar unas 3 semanas y rara vez recurre. Quizás la dificultad del diagnóstico hace que exista un 11%<sup>168</sup> de mortalidad, fundamentalmente debido a la falta de tratamiento. El tratamiento consiste en bajas dosis de anticolinesterásicos y soporte ventilatorio si es preciso.
  
- **Síndromes miasténicos congénitos.** Se ha estimado que aproximadamente el 0.8% de los pacientes con defectos crónicos de la transmisión neuromuscular desarrollan la enfermedad en el nacimiento, o durante el primer o segundo años de vida. La característica fundamental de estos síndromes es que la disminución de los receptores de la Ach en la placa motora no se debe a un mecanismo autoinmune, por lo que jamás existirán AC-antiRAch circulantes y tampoco se benefician de la terapia inmunosupresora. La frecuencia de estos síndromes miasténicos congénitos ha aumentado a medida que se utilizan métodos más sofisticados para llegar a su diagnóstico. Normalmente la madre padece la enfermedad o existe historia familiar. (tabla 2)

**Tabla 2** Clasificación de los Síndromes miasténicos congénitos basado en un índice de 100 pacientes. (Engel AJ. Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes. En: Oxford University Press, 1999)

Localización del defecto	Índice de casos
<u>Defecto presináptico</u>	
❖ Escasez de vesículas sinápticas.....	1
❖ Defecto de síntesis y empaquetado de la Ach.....	6
❖ Síndrome de Lambert-.Eaton congénito.....	1
<u>Defecto sináptico</u>	
❖ Déficit de AChE.....	13
<u>Defectos postsinápticos</u>	
❖ Anormalidad cinética primaria con o sin deficiencia del R-Ach.....	22
❖ Déficit primario de R-Ach con o sin anomalías cinéticas menores.....	54
❖ Defecto no identificado.....	3

- Miastenia gravis juvenil. El 10% de los pacientes con formas localizadas o generalizadas de MG desarrollan la enfermedad durante la infancia. Estos pacientes tienen una incidencia más alta de enfermedad familiar que los pacientes adultos, la afectación suele ser más simétrica, la progresión es más lenta, el índice de remisión mayor y una mortalidad menor, a pesar de tener una respuesta más pobre a la medicación anticolinesterásica<sup>169</sup>. La forma clínica más típica es la oftalmoplejia completa o parcial, con ptosis bilateral severa.
- Miastenia Gravis del adulto. Es la forma más frecuente y comprende al 90% de los pacientes. La afectación suele ser generalizada en la mayoría de los casos. En el 15-20% de los casos aparecen remisiones espontáneas, pero que rara vez son permanentes. En la forma juvenil y

en los adultos menores de 40 años existe una mayor tendencia a aparecer en el sexo femenino (relación 3:1), sin embargo por encima de los 40 años la relación se iguala, apareciendo una mayor incidencia de timomas.

En 1958 Osserman<sup>170</sup>, propone una clasificación clínica de la miastenia gravis en cinco grupos, que actualmente ha quedado reducida a cuatro, y que constituye la clasificación de la severidad clínica más utilizada (tabla 3).

**Tabla 3:** Estadificación clínica según la clasificación de Osserman modificada.

Grado	Afectación	Pronóstico	% total de casos
I	Ocular	Bueno	5%
II-a	Generalizada	Bueno	21%
II-b	General y bulbar	Regular	43%
III	Aguda respiratoria	Malo	28%
IV	Respiratoria tardía	Malo	3%

- **Grupo I** o enfermedad ocular. Es la forma de miastenia en la que la afectación es exclusivamente ocular, ya sea unilateral o bilateral. Se manifiesta como ptosis palpebral o diplopia. Cursa con brotes y en el 20% de los casos presenta una remisión completa. Afecta de un 2 a un 8% de los enfermos miasténicos, y casi un 75% de los enfermos de este grupo desarrollarán una progresión de la enfermedad, pasando así a ser generalizada. Suelen responder mejor a los corticoides que a los anticolinesterásicos.
- **Grupo II-a** o enfermedad generalizada ligera. Se caracteriza por la afectación la musculatura del tronco y extremidades, pero sin afectación respiratoria. Cursa en forma de brotes y remisiones, y no muestra una tendencia especial de desarrollar crisis. Responde bien al tratamiento médico y la timectomía induce un alto porcentaje de remisiones.

- **Grupo II-b** o enfermedad generalizada moderada. A los síntomas generales asocia sintomatología bulbar, es decir de los músculos de la cara, labios, lengua, paladar, maseteros y faringe, lo que produce disartria, voz nasal, disfagia y dificultad para la masticación con regurgitación de los alimentos, por lo que tienen mayor incidencia de neumonía por broncoaspiración. No existe afectación de la musculatura respiratoria. El comienzo de los síntomas suele ser gradual y progresivo, y tiene mayor tendencia a desarrollar crisis, por lo cual el pronóstico es peor aunque la respuesta a la medicación y a la timectomía es buena.
  
- **Grupo III** o miastenia aguda respiratoria. Suele ser de comienzo rápido, con instauración completa de los síntomas en pocos meses. Comienza con manifestaciones bulbares y esqueléticas severas, que en poco tiempo tiene asociada afectación respiratoria. Esta forma es especialmente grave por la tendencia a desarrollar crisis, precisando de tratamiento intensivo con soporte ventilatorio.
  
- **Grupo IV** o miastenia grave tardía. La mayoría de los pacientes de este grupo, comenzaron siendo estadio I y II, pero de forma lenta y progresiva en forma de brotes, han ido desarrollando una forma generalizada con afectación respiratoria y bulbar. Presentan con mucha frecuencia infecciones respiratorias, y la respuesta al tratamiento médico y quirúrgico es muy pobre, precisando de tratamiento inmunosupresor durante casi toda la vida.

Pero ésta no es la única clasificación existente, aunque sí la más utilizada. Algunos investigadores como Comptom<sup>171</sup> y Kirschmer<sup>172</sup>, sugirieron una clasificación inmunobiológica, en que además de la severidad y distribución de la afectación, tenían en cuenta otras variables (Tabla 4).

**Tabla 4:** Clasificación inmunológica (Comspton DAS. Clinical, pathological, HLA antigen and immunobiological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain* 1980;103;579)

Categoría	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Anatomía Patológica	Timoma	No timoma	No timoma
Edad	Cualquier edad	< 40 años	>40 años
Género	M = H	Mujeres	Hombres
HLA	No	HLA A1, B 8, Drw3	HLA A3, B7,DRw2
Nivel de AC-antiRAch	Alto	Intermedio	Bajo
AC-anti Músculo Estriado	84%	5%	47%
Otros AC	Bajo	Intermedio	Alto
Enf. Autoinmunes asociadas	Poco	Muy Poco	Poco

### 1.5.5 DIAGNOSTICO:

La historia clínica y los hallazgos físicos son normalmente las claves iniciales más importantes para llegar al diagnóstico de MG. Es esencial establecer un diagnóstico inequívoco, descartar otras entidades que simulen la enfermedad y buscar otras patologías asociadas que puedan influir a la hora de elegir el tratamiento.<sup>67</sup>

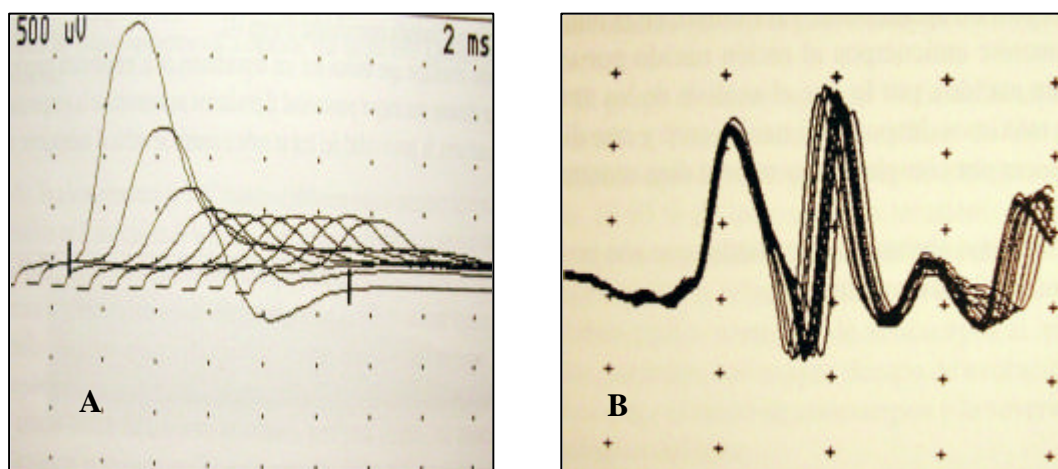
Una vez que existe la sospecha clínica de MG, el diagnóstico debe ser confirmado por al menos uno de estos tres métodos<sup>173</sup>:

- 1) Confirmación inmunológica: Aunque hay múltiples test serológicos disponibles<sup>174</sup>, la medición del receptor de acetilcolina (R-Ach) unido al anticuerpo (AC) en el suero es el test mas específico y un resultado positivo prueba casi con certeza el diagnóstico<sup>175</sup>. La prueba estándar para la detección de los AC. antiRAch es el radioinmunoanálisis con receptores de Ach unidos a I 125 -bungarotoxina, toxina extraída de veneno de serpiente que se une de forma específica, irreversible y cuantitativa al R-Ach. Si el anticuerpo está presente en el suero estudiado

reacciona con el receptor, y el complejo formado se mide por el nivel radioactivo. El hallazgo de AC-antiRAch es específico de MG, sin embargo solo se detectan en el 85% de los pacientes, e incluso en menor proporción (aproximadamente el 50%) en aquellos que presentan debilidad extraocular exclusivamente. La negatividad de los anticuerpos no excluye el diagnóstico de la enfermedad. Además el valor cuantitativo de los AC-antiRAch no tiene relación ni con la gravedad del cuadro, ni con la evolución ni tampoco con el pronóstico.

- 2) Confirmación electrofisiológica: El papel del diagnóstico electromiográfico en los desordenes de la transmisión neuromuscular es confirmar la impresión clínica, determinar si el desorden es presináptico o postsináptico, excluir la coexistencia de otros desordenes neuromusculares asociados y monitorizar la evolución o curso de la enfermedad. Cuando el estudio inmunológico ha sido negativo, en aproximadamente el 15%, es necesario recurrir a uno de los otros métodos diagnósticos menos específicos<sup>176</sup>. Los hallazgos electromiográficos en los pacientes miasténicos no son específicos de su enfermedad, pero con frecuencia orientan a un correcto diagnóstico de MG. cuando son interpretados en el contexto clínico del paciente. Existen dos test electrofisiológicos disponibles: la estimulación nerviosa repetida (ENR) y la electromiografía de fibra simple (EFS). Esta última en manos expertas es la más sensible para detectar desordenes neuromusculares de cualquier etiología. *La EFS* detecta un retraso o fallo en la transmisión en las fibras musculares inervadas por la rama nerviosa estudiada. Para ello se coloca un electrodo de aguja fina entre dos fibras musculares inervadas por una sola rama nerviosa, y se miden las diferencias de los potenciales de las dos fibras musculares paralelas. Esta variabilidad del intervalo interpotencial (Jitter) depende del intervalo de tiempo que necesita en cada momento el impulso nervioso para atravesar el complejo de la unión neuromuscular, a su vez determinado por un fenómeno fisiológico: el factor de seguridad de la placa motora. La oscilación de la pendiente de los potenciales de placa sería la responsable del Jitter. En la MG se produce una disminución del factor de seguridad de la placa motora, lo que provoca que aumenten las oscilaciones en la amplitud y por lo tanto aumenta el Jitter. Si el potencial

es insuficiente para depolarizar la membrana postsináptica, se produce un bloqueo. Valorando el aumento del Jitter y los fenómenos de bloqueo nos es posible diagnosticar gran número de casos. Esta técnica posee una alta sensibilidad siendo positiva en el 88-92% de los pacientes, pero su especificidad es limitada, debido a que también presenta hallazgos positivos en otras enfermedades nerviosas y musculares. La *estimulación nerviosa repetida* muestra una rápida reducción de los potenciales de acción evocados. Se realiza una estimulación cada 2 o 3 segundos, y el resultado se mide mediante electrodos sobre la superficie del músculo estudiado. Se considera positiva una disminución de un 15% de las respuestas<sup>177</sup>. Los resultados positivos de este test aumentan si examinamos los músculos más afectados o múltiples grupos musculares, aunque es poco sensible, siendo negativo en el 50% de los pacientes con MG, especialmente en los pacientes con sintomatología ocular exclusivamente. (Figura 12)



**Figura 12:** A) Electromiografía convencional en la que aparece el decremento típico de la miastenia B) Electromiografía de fibra simple que muestra el el jitter y los fenómenos de bloqueo.

- 3) Confirmación farmacológica: El uso de anticolinesterásicos para el diagnóstico de MG se basa en que el bloqueo de la degradación enzimático de Ach liberada, permite que esta interacción repetidamente con los receptores de Ach, traduciéndose en un

aumento de la fuerza de los músculos miasténicos. El anticolinesterásico más comúnmente utilizado es el *Edrophonium* (Tensilón®) como, fundamentalmente porque su comienzo de acción es rápido (30 segundos) y su duración corta (aproximadamente 5 minutos). El test es considerado positivo si existe una inequívoca mejoría de la debilidad muscular, es decir un cambio significativo en alguno de los signos. Nunca se debe realizar el test sin conocer previamente con claridad que músculo o músculos queremos examinar. Se deberá por lo tanto realizar con anterioridad una exploración clínica general con el fin de establecer cuales son los músculos más afectados, lo que constituirá a partir de entonces el termómetro más fidedigno. Estos resultados son comparados con los que se obtienen tras la inyección de un placebo como suero salino o atropina, esta última para bloquear los efectos muscarínicos del *Edrophonium*. Hay que recordar que no todos los músculos responden por igual a una misma dosis de anticolinesterásicos; algunos músculos pueden estar infratratados y continuar débiles, otros sobretratados y solo algunos presentan recuperación completa de la fuerza.

Es importante practicar el test con mucha precaución en pacientes con trastornos de la conducción cardiaca, asmáticos o broncópatas crónicos, ya que el anticolinesterásico puede desencadenar una agudización severa de estos procesos. Debido a la bradicardia vagal, particularmente en enfermos ancianos, algunos hospitales requieren que el test de Tensilon se realice bajo monitorización cardiaca. En estos casos es a veces mas seguro y conveniente para el paciente tomar una pequeña dosis de un anticolinesterásico de larga acción (piridostigmina o mestinon®) y medir la respuesta una hora o dos más tarde<sup>173</sup>.

El test de Edrofonio es útil además para confirmar que la dosis de anticolinesterásico que estamos dando al paciente es la correcta. Si una hora después de tomar la medicación, es decir cuando mayor efecto tiene la droga, realizamos el test del Tensilon y vemos que el enfermo mejora, significa que podemos aumentar la dosis; pero si



aparecen síntomas de sobredosis significa que estamos en la dosis límite y que esta no puede ser aumentada. El mismo principio es usado para realizar el diagnóstico diferencial de urgencia de un paciente tratado con anticolinesterásicos que ingresa en crisis, ya que dicha crisis puede ser miasténica o por sobredosificación anticolinesterásica siendo ambas indiferenciables clínicamente.

En todos los casos estamos obligados a descartar la presencia de timomas, ya que podría cambiar el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad. Aunque son raros en los pacientes menores de 20 años, también se deben hacer estudios dirigidos a descartar la presencia de tumoraciones en el grupo juvenil de la MG. Para ello se realizan tanto CT como RMN de tórax. La sensibilidad de estos dos procedimientos es aproximadamente la misma, aunque el CT da una definición de la imagen del timo en mucho menor tiempo, mientras que la RMN podría ser mejor para determinar la invasión de estructuras vasculares si se sospecha un timoma invasivo. Las radiografías simples de tórax, incluso oblicuas, no diagnostican muchos timomas<sup>173</sup>. (Tabla 4)

**Tabla 4:** Procedimientos diagnósticos recomendados (Drachman DB. Myasthenia gravis (review) *N Eng J Med* 1994 Jun 23;330(25):1797-810).

Procedimientos o test de laboratorio recomendados:

- \* CT o RMN del mediastino.
- \* Pruebas diagnosticas para Lupus Eritematoso Sistémico, Ac antinucleares, factor reumatoide, Ac antitiroideos.
- \* Función tiroidea.
- \* Mantoux
- \* Rx tórax
- \* Sobrecarga oral de glucosa.
- \* Test de función pulmonar.
- \* Densitometría ósea en pacientes mayores.

También es importante descartar la existencia de otras enfermedades autoinmunes asociadas. Dentro de la gran variedad de enfermedades (Tabla 5) que se han

descrito relacionas con la MG, habría que destacar por su mayor frecuencia el hipertiroidismo (10%) y la artritis reumatoide (5%).

**Tabla 5** Enfermedades relacionadas con la MG (Drachman DB. Myasthenia gravis (review) *N Eng J Med* 1994 Jun 23;330(25):1797-810)

**Enfermedades asociadas:**

\* Enfermedades tímicas: Timoma, hiperplasia.

\* Otras enfermedades autoinmunes asociadas: Tiroiditis, Enf. de Graves-Basedow, Artritis reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico, Enf. Dérmicas, antecedentes familiares de enf. Autoinmunes.

\* Enfermedades o circunstancias que pueden exacerbar la MG: hipertiroidismo o hipotiroidismo, infecciones, medicación (aminoglucósidos, quinina, antiarritmicos)

\* Enfermedades que pueden interferir con el tratamiento: Tuberculosis, diabetes, ulcera péptica, hemorragia digestiva, nefropatía, HTA, asma, osteoporosis.

### **1.5.6 DESARROLLO DE LA AUTOINMUNIDAD EN LA MG**

Si bien el determinante serológico de la MG es la presencia de Ac-antiRAch, este no ha sido el único autoanticuerpo encontrado. Así encontramos:

- Ac. antimúsculo estriado 20-50%
- Ac. antinucleares (ANA) 20-40%
- Ac. antimitocondrial 4-6%
- Ac. antimúsculo liso 5-10%
- Ac. antitiroideos 15-40%
- Ac. anticélulas parietales gástricas 10-2
- Test Coombs 10%
- Factor reumatoide 10-40%
- Ac. heterófilos 10%
- Serología falsamente positiva 0.5-1%
- Ac. antiplaquetas 5-50%

- LES 1-2%
- Ac. antilinfocito 40-90%
- Ac. antiepitelio escamoso 8%.

### **1.5.7 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:**

Existen otras condiciones que pueden causar debilidad y que debemos considerar en el diagnóstico diferencial de la MG, como Síndromes miasténicos congénitos, Miastenia inducida por medicación, hipertiroidismo, Enf. De Graves-Basedow, Síndrome de Lambert-Eaton, botulismo, oftalmoplejia progresiva extracraneal, miopatías mitocondriales, distrofia muscular óculofaríngea, oftalmoplejia externa progresiva, polimiositis, blefaroespasma benigno, enfermedad de Parkinson, masas intracraneales e incluso apnea del sueño. (tabla 6).

Hay que diferenciar la MG autoinmune, con sus formas juvenil y del adulto, de la miastenia congénita, así como de la MG neonatal transitoria. Los síndromes miasténicos congénitos incluyen un grupo de trastornos miasténicos de naturaleza no autoinmune. Estos síndromes suelen desarrollarse en la infancia, aunque algunos pacientes alcanzan la adolescencia antes de ser diagnosticados. Algunos de estos síndromes responden de forma favorable a los anticolinesterásicos así como presentan una respuesta miasténica en las pruebas electrofisiológicas, pero nunca presentan títulos elevados de AC-antiRAch. Por lo tanto no responden a la terapia autoinmune.

El síndrome de Lambert Eaton es un síndrome paraneoplásico asociado al carcinoma de pulmón tipo "oat cell", aunque también puede aparecer en otros tipos de cáncer. La alteración en estos casos se localiza en la región presináptica, con secreción anómala de Ach, por bloqueo de los canales de calcio por anticuerpos en la terminación nerviosa de la placa neuromuscular. La clínica se caracteriza por la fatiga de carácter más proximal que en la miastenia, es decir en el cinturón escapular y pelviano, y raramente presenta afectación ocular. La boca seca y la

abolición de reflejos osteotendinosos son características, así como la mejoría con el ejercicio. Presenta escasa respuesta al test de Tensilon y la EMG es característica

También hay que hacer un diagnóstico diferencial con intoxicaciones como el botulismo por actuación de la toxina sobre la zona presináptica de la placa motora, con aparición de sintomatología gastrointestinal, seguida de disfagia, diplopia, midriasis y síntomas musculares generalizados. También se deben descartar intoxicaciones medicamentosas, como las inducidas por aminoglucósidos. La penicilamida, utilizada durante años en el tratamiento de la Artritis reumatoide, puede presentar una rara complicación con la aparición de un cuadro clínico de MG indistinguible del de la enfermedad autoinmune. Ambas presentan títulos aumentados de AC-antiRACH, y responden a la medicación anticolinesterásica. La miastenia inducida por penicilamida, sin embargo, desaparece espontáneamente durante el primer año de la enfermedad, pudiendo suspender el tratamiento y desapareciendo por completo los títulos de anticuerpos en sangre circulante.

**Tabla 6:** Diagnóstico diferencial de la MG

ENTIDAD	SINTOMAS	COMENTARIO	Referencia
Sd. Miasténicos congénitos	Raro. Aparición precoz. No Autoinmune	Tests de diagnóstico sofisticados	Penn et al <sup>178</sup>
Miastenia inducida por drogas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Penicilamina</li> <li>• Curare, procainamida, quininas, aminoglucosidos</li> </ul>	Provoca miastenia autoinmune Debilidad en personas sanas, exacerba los síntomas en la MG	Recuperación semanas de retirar el fármaco. Recuperación tras retirar el fármaco	Bucknall et al <sup>179</sup> Kunel et al <sup>180</sup> Howard <sup>181</sup>
Sd. Lambert-Eaton	Debilidad, fatiga, arreflexia Asociado al "oat-cell" 60%	Respuesta aumentada en la estimulación nerviosa repetitiva. Ac. anti canales de Calcio	O'Neill et al <sup>182</sup> Lang et al <sup>183</sup>
Hipertiroidismo	Exacerbación de la MG Debilidad generalizada	Función tiroidea anormal	
Enf. de Graves Basedow	Diplopia, exoftalmos	Inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (TSI)	
Botulismo	Debilidad generalizada, oftalmoplejía	Respuesta aumentada en la estimulación nerviosa repetitiva, midriasis	
Oftalmoplejía externa progresiva	Ptosis, diplopia, debilidad generalizada en algunos casos	Alteraciones mitocondriales	Moraes et al <sup>184</sup>
Masas intracraneales que comprimen los pares craneales	Oftalmoplejía, alteración de la función de los PC	Hallazgos en el TAC o la RMN	Moorthy et al <sup>185</sup>

## **1.6 TRATAMIENTO**

### **1.6.1 Tratamiento médico**

El tratamiento de la MG refleja la experiencia del equipo médico. Como resultado de la existencia de varias líneas de actuación terapéutica, aparecen diferentes escuelas que favorecen el uso determinados agentes terapéuticos frente a otros, una aproximación más o menos agresiva o la introducción de las diferentes terapias en un orden determinado. Ningún método es manifiestamente superior a otro, y la elección de uno u otro va a depender de la experiencia, de la severidad de la enfermedad y del propio paciente. La participación del paciente en la selección de la terapia y en la regulación de la medicación es esencial para un exitoso resultado.

#### **➤ MEDICACIÓN ANTICOLINESTERÁSICA**

Los agentes anticolinesterásicos continúan usándose como instrumento terapéutico de primera línea en la MG. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la acetilcolinesterasa, que hidroliza la Ach en el espacio sináptico. Como consecuencia de ello la Ach, que normalmente solo se une a un receptor antes de ser degradada, es capaz de interactuar con más de un receptor de Ach por lo que genera más potenciales de acción, manifestándose clínicamente como un aumento de fuerza del músculo miasténico.

La Piridostigmina (Mestinon®) es el anticolinesterásico más usado por ser el de duración más larga, tener una buena absorción digestiva y presentar menos efectos muscarínicos. Su efecto comienza a los 30 minutos, alcanzando un pico a las 2 horas para luego ir disminuyendo progresivamente, la duración aproximada es de 3 a 5 horas. La dosificación debe ajustarse a las necesidades del paciente, pero raramente la dosis máxima efectiva supera los 120 mg cada tres horas, debido a que más altas dosis pueden incrementar la debilidad. Los efectos secundarios más frecuentes son los efectos muscarínicos, como la diarrea, espasmos abdominales, hipersalivación o bradicardia.

La mayoría de los pacientes requieren asociar a los anticolinesterásicos otras medidas terapéuticas.

➤ **TERAPIA INMUNOSUPRESORA**

La terapia inmunosupresora está indicada cuando la debilidad no responde de forma adecuada al tratamiento anticolinesterásico. Prednisona, azatriopina y ciclosporina son los agentes más usados actualmente para conseguir una inmunosupresión de larga duración en la MG. Dados los riesgos inherentes a una terapia inmunosupresora prolongada, un seguimiento médico concienzudo es esencial para un manejo seguro y efectivo.

- **Corticosteroides.** Actualmente se han convertido, en el caso de la prednisona o prednisolona, en la terapia estándar para el manejo de la MG refractaria a los anticolinesterásicos. El mecanismo por el que actúan los corticoides no es completamente comprendido, pero sus beneficios en la MG se deben a su efecto inmunosupresor a largo plazo. Se ha visto que interfieren en la producción de IL-1 por los macrófagos, fundamental para la proliferación de los linfocitos B y la activación de los linfocitos T, y además a altas dosis reducen la producción de anticuerpos. A nivel de la unión neuromuscular, tiene dos efectos. Por un lado aumentan la síntesis de ACh y del RACH, y por otro bloquean los canales del RACH, de ahí que al comenzar la terapia con corticoides se puede producir un empeoramiento de la miastenia.<sup>186</sup> El riesgo de exacerbación de la miastenia se minimiza si las dosis de corticoides se incrementa gradualmente. En la mayoría de los pacientes, se suele comenzar con bajas dosis en días alternos, aumentando progresivamente hasta alcanzar una alta dosis efectiva, que se mantiene durante varios meses para ir progresivamente descendiendo hasta conseguir la mínima dosis efectiva, y así disminuir los efectos adversos. La mejoría clínica suele aparecer a las 2-4 semanas del inicio del tratamiento, con los efectos beneficiosos máximos hacia los 6-12 meses. Los efectos secundarios son comunes y potencialmente serios.

- **Azatriopina** : Su uso es ampliamente aceptado para el tratamiento de la MG. Generalmente es bien tolerado, por eso muchos autores, especialmente europeos, la prefieren a los corticoides para inmunosupresiones a largo plazo. Su mecanismo de acción es a través de la interferencia en el metabolismo de los ácidos nucleicos durante la diferenciación de la célula T tras su estimulación antigénica, como resultado la respuesta tanto celular como humoral es suprimida. En el 10% de los pacientes, al iniciar el tratamiento presentan una reacción idiosincrásica consistente en fiebre, malestar y mialgias, que normalmente cede a los pocos días de suspenderlo. Su efecto terapéutico comienza lentamente, requiriendo meses incluso hasta un año para alcanzar una adecuada acción terapéutica. Se suele comenzar con una dosis diaria semanal de 50mg, para ir aumentando gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis de 2 a 3 mg por kg. de peso.
- **Ciclosporina**. Es el único medicamento inmunosupresor que ha demostrado ser efectivo en la MG en un ensayo clínico controlado doble ciego<sup>187</sup>. La ciclosporina es un péptido soluble que bloquea la activación de las células T e inhibe la producción de los factores necesarios para su crecimiento<sup>188</sup>. Inhibe la producción de interleukina 2 y también reduce la producción y liberación de otras citocinas por los linfocitos T helper o colaboradores. No parece que afecte a las células B o a los macrófagos. Su eficacia es similar a la de la azatriopina, pero es de acción mas rápida, en uno o dos meses<sup>188</sup>. Los efectos adversos más frecuentes son nefrotoxicidad e hipertensión, por lo que no se puede usar en pacientes con nefropatía previa o hipertensión no controlada. Para disminuir los efectos secundarios, se suele administrar aproximadamente 5 mg por Kg y día, repartido en dos dosis diaria. La dosis se calcula monitorizando la respuesta y los efectos adversos, y una vez alcanzada una respuesta clínica satisfactoria, la dosis se va disminuyendo gradualmente hasta conseguir la dosis mínima terapéutica. El problema es el alto costo de este fármaco.

- Otros inmunomoduladores como el **micofenolato-mofetil** (MM)<sup>189</sup> y el **FK506** (Tacrolimus) están siendo utilizados en el tratamiento de la M.G. Este último es un inhibidor de la vía calcio-calcineurina que provoca una reducción de la proliferación de las células T, y que está obteniendo buenos resultados<sup>190,191</sup>.

- **Inmunoterapias de corta duración:**

❖ **Plasmaféresis.** Es aceptada como tratamiento de la exacerbación de los síntomas en MG, sin embargo no hay evidencia de su efectividad a largo plazo<sup>192</sup>. La plasmaféresis elimina los anticuerpos de la circulación y produce una corta mejoría en los pacientes, de ahí que sea normalmente usada para estabilizar la situación clínica del paciente durante una crisis miasténica o también como tratamiento preoperatorio previo a la timectomía. Se ha demostrado que tras la plasmaféresis se produce un rápido e importante descenso de los niveles de AC-antiRAch<sup>193</sup>, y es esta reducción la que se correlaciona con la mejoría. Incluso pacientes con MG seronegativa también responden a la plasmaféresis<sup>194</sup>. La mejoría aparece a los pocos días del tratamiento y perdura durante algunas semanas, hasta que el paciente recupera los niveles de AC previos al tratamiento. Los inconvenientes son el riesgo de infección, la hipotensión y el embolismo pulmonar.

❖ **Inmunoglobulinas intravenosas.** La utilización de la inmunoglobulina (Ig) en los pacientes miasténicos produce una mejoría a corto plazo, similar a la que presenta la plasmaféresis<sup>195</sup>. El mecanismo de acción por el que las inmunoglobulinas intravenosas influyen en el sistema inmune en los pacientes miasténicos es desconocido. Se ha sugerido que su efecto inmunosupresor en la MG está asociado con interacciones idiotipo-antiidiotipo. Las inmunoglobulinas intravenosas podrían contener anticuerpos contra el idiotipo de los AC-antiRAch, estos anticuerpos anti-idiotipo podrían neutralizar a los AC-antiRAch y así neutralizar su unión al R-Ach. Estos Ac anti-idiotipo podrían también unirse a las células B inhibiendo su



acción.<sup>196, 197</sup>. Otras posibles interacciones incluyen: interacción entre las inmunoglobulinas con el receptor fc- $\gamma$ <sup>198</sup>, efecto directo sobre el sitio de unión del anticuerpo<sup>199</sup> y modulación del daño tisular producido por el complemento<sup>200</sup>. La mejoría, calculada según los datos de 6 publicaciones, se cifra en torno al 73%<sup>201</sup>. En los pacientes que responden, la mejoría suele aparecer a los 4-5 días, y su efecto se mantiene de forma temporal durante semanas o meses. La dosis empleadas son empíricas, aunque normalmente se suele empezar con 200 a 400 mg/Kg/día durante 5 días. Entre un 5 a un 59% de los pacientes presentan reacciones adversas que suelen ser poco importantes<sup>202,203</sup> como dolor de cabeza, escalofríos, náuseas, hipotensión y mialgias. Raramente, sucede fallo renal en aquellos pacientes mayores con una función renal deteriorada.<sup>204</sup>

En España el grupo de Ponseti<sup>239</sup> comenzó en el año 1986, junto con Ansura en EEUU, a utilizar las inmunoglobulinas en el tratamiento de los periodos críticos de la enfermedad. Poco después viendo los buenos resultados obtenidos, la Unidad de Miastenia dirigida por Ponseti comienza con la utilización de las inmunoglobulinas como tratamiento de preparación de la timectomía. Considerándola imprescindible en los pacientes con formas generalizadas de la enfermedad es decir de alto riesgo. Igualmente los resultados obtenidos preoperatoriamente han sido excelentes: ningún paciente presentó una crisis miasténica postoperatoria, ningún paciente necesitó intubación postoperatoria lo que condicionó una disminución de las estancias hospitalaria y de cuidados intensivos.

## **1.6.2 Timectomía**

El objetivo de la timectomía en la MG es causar la remisión de la enfermedad, o en su defecto, permitir una reducción de la medicación inmunosupresora, potencialmente perjudicial<sup>205</sup>.

➤ **INDICACIONES**

Las indicaciones de la timectomía continúan siendo debatidas, aunque se pueden hacer algunas consideraciones generales. La mayoría de los autores recomiendan la timectomía para los enfermos con enfermedad generalizada leve o moderada (Estadios II-a y II-b)<sup>206, 207,205</sup>. En estos pacientes la timectomía debería realizarse de forma precoz tras el diagnóstico, dado que los resultados parecen ser mejores<sup>208,205</sup>. La mayoría de los pacientes con enfermedad ocular pura controlan bien sus síntomas con la medicación, no requiriendo timectomía aunque han sido descritos buenos resultados tras la cirugía<sup>206, 209, 210, 211</sup>. En el extremo opuesto, los pacientes con miastenia tardía generalizada severa responden pobremente al tratamiento quirúrgico además tienen un alto riesgo peri-operatorio. Sin embargo los enfermos con miastenia aguda generalizada severa, si pueden beneficiarse de la timectomía pero requieren una estabilización previa<sup>210</sup>. Por supuesto todos los pacientes en los que se sospeche un timoma deben ser sometidos a tratamiento quirúrgico por razones oncológicas.

Además del estadio clínico de la enfermedad, la decisión de indicar la timectomía también está influenciada por la edad. Las formas juveniles de la enfermedad tienen una buena respuesta a la timectomía<sup>212,214</sup> sin embargo dado que presentan una mayor incidencia de remisiones espontáneas que las formas adultas, algunos autores sólo consideran el tratamiento quirúrgico en pacientes con un tratamiento médico prolongado<sup>206,213</sup>. Aunque no se han descrito efectos adversos de la timectomía en niños<sup>214</sup>, algunos autores recomiendan retrasar la intervención hasta la pubertad, debido al papel del timo en el desarrollo del sistema inmune. En general los pacientes mayores de 60 años no son buenos candidatos a la cirugía, dado que el timo suele ser atrófico en este grupo de edad por lo que los resultados son discutidos, además la morbilidad postoperatoria es mayor.

➤ **PRINCIPIOS GENERALES DEL MANEJO PERI-OPERATORIO.**

Para que la timectomía sea una modalidad de tratamiento efectivo en la miastenia gravis, la resección completa de la glándula debe acompañarse de una

morbilidad peri-operatoria mínima<sup>205</sup>. Por ello la atención por un equipo multidisciplinario formado por cirujanos, neurólogos y anestesiólogos es esencial.

La timectomía nunca es una operación de urgencia, es preciso llevar a cabo una estabilización previa de los síntomas miasténicos<sup>205</sup>. Con este fin, los enfermos con afectación generalizada severa son generalmente sometidos a tratamiento previo con plasmaféresis, inmunoglobulinas o corticoides. Tras la estabilización se tiene que intentar conseguir una optimización de la función respiratoria.

Los relajantes musculares no deben ser utilizados durante la intervención<sup>215</sup>, y si el paciente ha recibido terapia corticoidea se deben administrar corticoides intravenosos. Es importante conseguir una extubación lo más precoz posible. Inicialmente el paciente debe ser manejado en una unidad de cuidados intensivos, donde se siga estrechamente la evolución postoperatoria así como la aparición de síntomas miasténicos. Tras la timectomía los pacientes son más sensibles a la terapia anticolinesterásica, por lo que pueden desarrollar crisis colinérgicas<sup>205,206</sup>. En general, se restablece la medicación inmediatamente después de la cirugía aunque a menor dosis, de esta forma se previene la aparición de toxicidad anticolinérgica, así como la aparición de sintomatología miasténica.

Las complicaciones respiratorias son las más importantes tras la cirugía, de ahí la importancia de una fisioterapia respiratoria preoperatoria y postoperatoria precoz, así como un adecuado control del dolor postoperatorio.

## ➤ **TÉCNICAS QUIRÚRGICAS**

Todos los autores están de acuerdo en que una resección incompleta del timo es intervención inadecuada para la miastenia gravis. El debate se centra en cual es la mejor vía de abordaje, y cual es la definición exacta de timectomía total.

### ▪ **TIMECTOMÍA TRANSESTERNAL**

La timectomía transesternal convencional incluye la resección la glándula tímica, exclusivamente intracapsular, incluyendo sus porciones cervical y mediastínica, a

través de una esternotomía. Esta fue la técnica utilizada originalmente por Blalock<sup>44,43</sup>. Masaoka<sup>208</sup> utilizó esta técnica hasta que en los años 70, publica la alta incidencia de tejido extracapsular tímico en la grasa del mediastino anterior<sup>127</sup>. Desde entonces, se ha utilizado una resección más extensa, denominada timectomía “**transesternal extendida**”, que incluye la resección en bloque del timo en su porción intracapsular y de toda la grasa mediastínica anterior<sup>208, 216</sup>.

En los años 80, Masaoka y Monden<sup>216</sup> compararon los resultados obtenidos tras la timectomía transesternal simple, la timectomía cervical y la timectomía transesternal extendida. Encontraron que los índices de paliación mayores (88%) aparecían con la timectomía transesternal ampliada. Estos resultados eran significativamente superiores que los que se obtenían tras la resección transesternal simple (84%) y la transcervical (50%). Lo que sugiere que la resección de la mayor cantidad de tejido tímico posible se relaciona con la recuperación funcional.

Dada la evidencia de la existencia de tejido tímico extracapsular, la mayoría de los cirujanos asocian a la exéresis de la glándula diferentes grados de resección de grasa mediastínica<sup>217, 218, 219, 220, 221, 222, 216, 208, 223, 224</sup>. Todas estas series presentan bajos índices de morbilidad, con mínima o nula mortalidad y unos índices de mejoría que oscilan entre un 79% a un 90%, y de remisión similares entre un 40% a un 65%. La incisión que se usa normalmente es una esternotomía media, aunque para tumores tímicos grandes algunos autores recomiendan combinarla con una toracotomía anterior y así conseguir una mejor exposición de la zona. Otros autores, con el fin de conseguir unos resultados estéticos mejores en las pacientes jóvenes, proponen una incisión cutánea submamaria bilateral y posterior disección de la pared anterior de tórax hasta conseguir una adecuada exposición del esternón<sup>225</sup>.

Otra variante técnica es la utilización de una esternotomía parcial<sup>162</sup>. Normalmente, la parte superior de la incisión cutánea queda por debajo del yugulum y se extiende hasta el 3er cartílago costal, posteriormente se secciona el manubrio hasta el tercer cartílago costal. A través de esta incisión cutánea relativamente pequeña y con un retractor adecuado, se consigue una adecuada exposición.

Jaretzki<sup>128</sup> propuso una vía de abordaje “máxima”, **Timectomía máxima o exenteración cervicomediastínica**. Basándose en sus hallazgos anatómicos que

confirman la presencia de tejido tímico frecuentemente fuera de la localización intracapsular tanto en el cuello como en el mediastino. Como consecuencia de estos hallazgos, y con la idea de que los beneficios de la timectomía en la MG se basaban en una exéresis lo más amplia posible del tejido tímico, propone un abordaje más agresivo. Para ello realiza una incisión cervical asociada a la incisión esternal, llevando a cabo una resección en bloque desde el diafragma hasta por encima de la vena innominada y desde un hilio al contralateral, pasando por encima del pericardio, también reseca la grasa de espacio pericardiofrénico, entre la cava y la aorta y de la ventana aortopulmonar. Es decir se reseca todo el tejido tímico, la grasa mediastínica así como la cara medial de las pleuras mediastínicas viscerales. En cuello, reseca la grasa pretraqueal en bloque, moviliza para ello el tiroides y tiene especial cuidado de no lesionar ni incluir en la pieza las glándulas paratiroides: Jaretzki calcula que con esta técnica extirpa del 98 al 100% del tejido tímico.

En el análisis de los resultados de su serie de 72 pacientes con MG y sin timomas, encuentra que el 96% de los pacientes muestran alguna mejoría clínica, el 46% estaba asintomático y el 33% seguía en remisión cuando se realizó el último seguimiento. No hubo ninguna muerte postoperatoria. En el análisis multivariante no se apreció que la respuesta fuera dependiente de la edad, el género, la presencia de hiperplasia o involución tímica ni de los títulos de AC-antiRAch.

Bulkley <sup>226</sup> propone una variación a esta técnica, evitando la incisión cervical. Para ello realizar el acceso cervical crea un colgajo desde el final de la incisión esternal hasta el cartílago cricoides, que posteriormente levanta para conseguir una correcta exposición de la región cervical.

#### ▪ TIMECTOMÍA TRANSCERVICAL

La timectomía transcervical simple consiste en la resección del timo a través de una incisión cervical, sin esternotomía<sup>227,52,53,57,216,228</sup>. De hecho, la primera timectomía realizada por Sauerbruch en 1911 fue realizada a través de una incisión cervical. Esta vía de abordaje se hizo popular en los primeros años de la timectomía por la alta morbilidad que tenían los pacientes en los que se realizaba un abordaje transternal. Sin embargo la resección transcervical convencional es considerada actualmente por algunos autores inadecuada por la limitada resección del

mediastino, lo que conllevará la permanencia de tejido tímico residual en este área.<sup>229</sup> Así numerosos artículos publicados que presentan los casos de reoperación confirman la resección incompleta del tejido tímico tras la realización de una timentomía transcervical<sup>230,231,232</sup>, e incluso la presencia de timomas que fueron presumiblemente no percibidos durante la timentomía transcervical.<sup>233</sup> Masaoka en su estudio observó que el índice de paliación y de remisión de los pacientes en los que se había realizado timentomía transcervical convencional, era de 50% y 15% respectivamente, frente al 88% y 60% de las resecciones transesternales<sup>216</sup>.

Estos resultados llevaron a algunos autores a llevar a cabo un abordaje transcervical más extenso. Cooper<sup>56</sup>, de Barnes Jewish Hospital de St.Louis, es el más conocido defensor de esta técnica modificada. En el cuello se realiza la disección de los lóbulos cervicales del timo que incluye una incisión cervical, cuando se ha completado la disección se coloca un retractor especial por debajo de la incisura esternal que tracciona verticalmente permitiendo una mejor visualización del mediastino anterior, lo que facilita la resección de la grasa mediastínica junto con el timo. Cooper ha utilizado esta vía de abordaje con una morbilidad muy baja y unos índices de recuperación o mejoría favorables: 85% de los pacientes de los pacientes mejoraban uno o más grados de Osseman, 63% dos o más grados, 35% estaban en remisión completa y 71% no tenían síntomas generalizados.

Novellino<sup>234</sup>, realiza una incisión cervical con una completa disección del cuello, incluyendo la resección de los lóbulos tímico y la grasa pretraqueal. Posteriormente inserta una toracoscopio para facilitar la extirpación del timo mediastínico. Las complicaciones de la técnica y la respuesta todavía no han sido evaluadas.

#### ▪ TIMENTOMIA TORACOSCÓPICA

La timentomía toracoscópica es descrita con detalle en 1993 por Sugarbaker<sup>235</sup>. Es una técnica relativamente nueva, y la experiencia por lo tanto limitada limitada<sup>236, 237</sup>. Comparte la intención de ser menos agresiva, con unos buenos resultados estéticos y una reducción del dolor postoperatorio, con el riesgo de resección incompleta<sup>226</sup>. Algunos autores asocian una incisión cervical<sup>238</sup>. Los datos

del seguimiento de esta técnica son todavía inmaduros, y precisaremos de más tiempo para evaluarla.

El problema fundamental a la hora de comparar las diferentes técnicas y la eficacia clínica que presentan, reside en la que la selección de los pacientes y el criterio para medir la mejoría tras la cirugía varía de unas series a otras.

El efecto terapéutico de la timentomía es impredecible, pudiendo aparecer tras meses o años de la intervención, lo que aumenta la probabilidad de que se trate de una remisión espontánea sin relación con la timentomía.<sup>211</sup> Hasta ahora no se han hecho suficientes estudios aleatorizados, el único estudio es el realizado por Buckinhan<sup>49</sup> en el que comparó el tratamiento médico frente a la timentomía, encontrando que los resultados eran mejores en el grupo quirúrgico (Remisión completa 35% frente al 8%, y mortalidad de un 14% frente a un 44%).

Pero no todos los pacientes parece que se benefician por igual de la timentomía. Según algunos estudios los que muestran mejores resultados son los pacientes en estadio II-a y II-b<sup>205,224,230</sup>, pacientes jóvenes<sup>205,208,230</sup> y con poco tiempo de desarrollo de la enfermedad<sup>205,208,230</sup>.

## 2. OBJETIVOS



La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune que quizás pocos médicos conocen con profundidad. De hecho, el lema de la Fundación americana de Miastenia, recoge la sentencia “ la enfermedad que nadie conoce”. El principal interés de la mayoría de las entidades nosológicas radica en la importancia de su frecuencia y mortalidad, como es el caso de las enfermedades neoplásicas. Sin embargo, hay otras cuya relevancia viene dada por sus incógnitas etiopatogénicas y complejidades fisiopatológicas, siendo estas las que más atraen al médico. La miastenia gravis puede considerarse un verdadero paradigma de estas últimas<sup>239</sup>.

Actualmente, a pesar de los avances conseguidos con la inmunoterapia, la timectomía está considerada un buen procedimiento terapéutico, con baja morbimortalidad y con un porcentaje entorno al 80% de pacientes en remisión o prácticamente asintomáticos<sup>240,241,242</sup>. Sin embargo variables como el tiempo de duración de los síntomas antes de la intervención, los posibles tratamientos médicos recibidos antes y después de la cirugía, la naturaleza fluctuante per se de los síntomas y las diferentes técnicas quirúrgicas empleadas hacen que los resultados que presentan las distintas series no sean fácilmente comparables.

Los objetivos de este trabajo han sido:

- Analizar los resultados de remisión y paliación obtenidos en nuestra población en el tratamiento de los pacientes miasténicos mediante timectomía transesternal.
- Determinar qué influencia en el pronóstico a corto y largo plazo tras la realización de timectomía transesternal presentan diferentes factores clínicos y patológicos como:
  - ✓ la edad del paciente
  - ✓ el género
  - ✓ el tiempo de evolución
  - ✓ la severidad de la enfermedad
  - ✓ la histología tímica
  - ✓ el tratamiento preoperatorio
  - ✓ los AC-antiRAch.

De esta forma podremos conocer qué tipo de pacientes se beneficiarán con mayor probabilidad del tratamiento quirúrgico, es decir presentarán una remisión completa o una importante mejoría de los síntomas.

---

### **3. PACIENTES Y MÉTODO**

---

## 3.1 PACIENTES

Entre Enero de 1974 y Junio de 1998 fueron intervenidos en el Servicio de Cirugía II y Cirugía Torácica del Hospital Clínico Universitario San Carlos un total de 52 pacientes diagnosticados de M.G, con o sin timoma.

Constituyen la base de este estudio los pacientes diagnosticados de Miastenia Gravis que fueron timectomizados.

## 3.2 METODO

### 3.2.1 Parámetros estudiados

Se diseñó una base de datos donde fueron recogidos los parámetros a estudio, que incluían:

- Datos de filiación del paciente: Nombre y apellidos, número de historia clínica, edad y sexo.
- Datos preoperatorios:
  - Tiempo de evolución de los síntomas en meses desde el diagnóstico de la enfermedad.
  - Enfermedades asociadas.
  - Estadio clínico de Osserman<sup>170</sup>.
  - Resultados de las pruebas diagnósticas:
    - Test Edrofonio (Tensilón®)
    - Pruebas electrofisiológicas,
    - Tomografía Axial Computerizada (TAC)
    - Ac-antiRAch,
    - Mediación preoperatoria: anticolinesterásicos (Mestinon), corticoides, azatioprina, plamaféresis y/o inmunoglobulinas.
- Datos operatorios: fecha de intervención, vía de abordaje, complicaciones intraoperatorias.

- Resultados del examen anatomopatológico: Estudio histológico de la pieza quirúrgica.
- Datos postoperatorios:
  - Complicaciones postoperatorias.
  - Datos de seguimiento: estado del paciente a los seis meses y a los tres años, clasificándolos según una modificación de la clasificación Oosterhuis<sup>240</sup>.

### 3.2.2 Diagnóstico de M.G

Todos los pacientes fueron estudiados previamente por los Servicios de Neurología o Medicina Interna de este Hospital, y el diagnóstico de MG se basó en la historia clínica del paciente, los hallazgos de la exploración física y los resultados de las pruebas diagnósticas, inmunológicas y electrofisiológicas.

En la Historia Clínica, la anamnesis se dirigió al reconocimiento de los síntomas típicos de la enfermedad, fatigabilidad precoz que aumenta con el ejercicio y se recupera con el reposo, y cuya manifestación sintomática va a depender de la localización del grupo muscular afecto (Tabla 1). La historia clínica se completó con la exploración física del paciente, en reposo y tras la realización de ejercicio físico seleccionado.

Tabla 1 : Síntomas característicos de la MG.

GRUPO MUSCULAR	SINTOMAS
Ocular y extraocular	Diplopia, ptosis y oftalmoplejia
Extensores del cuello	Dificultad para mantener erguida la cabeza
Músculos bulbares	Disartria, disfagia
Cara	Disartria, hipotonía facial, dificultad para silbar
Mandíbula	Disartria
Paladar	Regurgitación Nasal
Lengua	Disartria
Deltoides, Tríceps	Dificultad abducción y aducción de las EESS
Psoas	Dificultad para la deambulación
Diafragma	Disnea

---

Se realizaron las siguientes pruebas diagnósticas:

1. Test de edofronio (Tensilón®), se llevo a cabo en todos los pacientes. Se realiza en la consulta con el paciente en decúbito. Con el fin de descartar casos de hipersensibilidad inicialmente se administran 2 mg/iv de edofronio y una vez descartada se procede a la administración de 6 a 8 mg/iv de este fármaco. Se estudia el grupo muscular que en la exploración previa a la realización del este test ha mostrado una mayor afectación. Así mismo es fundamental, para descartar los casos de simulación, hacer un test control mediante la administración de suero fisiológico.
2. Pruebas inmunológicas. La determinación de los AC-antiRAch se comenzó a realizar en 1985 en el Hospital de la Santa Creu y San Pau de Barcelona, donde eran remitidas inicialmente las muestras hasta que la determinación de los anticuerpos mediante radioinmunoanálisis (RIA) se implantó en nuestro centro. En los pacientes que fueron intervenidos antes del 1985, los niveles de anticuerpos fueron determinados durante el seguimiento postoperatorio, considerándose la variable positiva si en algún momento el paciente presentaba valores de AC-antiRAch por encima de la normalidad.
3. Pruebas electrofisiológicas. En todos los pacientes se realizaron pruebas electrofisiológicas: estimulación nerviosa repetida (ENR) y/o electromiografía de fibra simple (EFS). En la actualidad el EFS es la prueba electromiográfica más comúnmente realizada. En la ENR se utilizó una velocidad de estimulación de 2 a 5 segundos, considerándola positiva cuando se detecta un decremento del quinto potencial respecto al primer potencial del 10%. Para la EFS se utilizaron trenes de estímulos de 5 minutos de duración, considerándola positiva al observar un incremento de jitter o fenómenos de bloqueo.
4. Pruebas de imagen. En todos los pacientes se realizó en el preoperatorio un estudio de imagen del mediastino mediante radiología simple de abdomen, y a partir del año 1978 , año en el que se instauró el

---

este centro la Tomografía Axial Computerizada (TAC), también se realizó esta prueba cuyo principal objetivo es descartar la presencia de timoma, y definir, si está presente, las características del mismo.

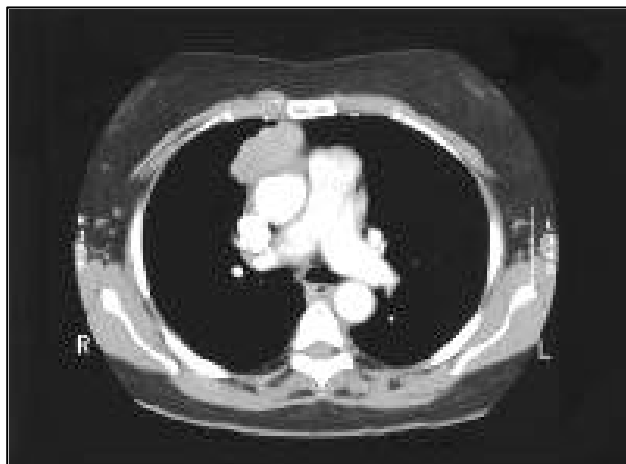


Figura 1. La TAC muestra una masa en mediastino anterior compatible con timoma.

### **3.2.3 Clasificación clínica.**

Una vez diagnosticado el paciente de MG, se clasificó su estatus clínico según la clasificación propuesta por Osserman<sup>170</sup> (Tabla 2)

Tabla 2: clasificación clínica de Osserman

<b>GRADO</b>	<b>AFECTACIÓN</b>
<b>I</b>	Ocular pura
<b>II A</b>	Generalizada
<b>II B</b>	Generalizada y bulbar
<b>III</b>	Respiratoria Aguda
<b>IV</b>	Respiratoria Crónica

---

### 3.2.4 **Tratamiento.**

#### a. Preparación preoperatoria.

Una vez diagnosticado el paciente por los Servicios de Neurología o Medicina Interna, se comenzó con tratamiento médico hasta conseguir un adecuado control de los síntomas, momento en que se realiza la intervención. Inicialmente se comienza el tratamiento con anticolinesterásicos, si es preciso se introducen corticoides progresivamente hasta conseguir una remisión de los síntomas con la dosis mínima efectiva. Si para el control de los síntomas son precisas dosis de corticoides de 0,8 mg/kg de peso entonces se asocian inmunodepresores no esteroideos, normalmente azatioprina. No se utilizan de forma protocolizada inmunoglobulinas ni plasmaféresis en la preparación preoperatoria de los pacientes miasténicos. Destacar que en nuestra opinión es trascendental que el paciente llegue a la cirugía con un control adecuado de los síntomas.

#### b. Manejo peroperatorio.

Aunque el periodo de estudio imposibilita que el manejo de los pacientes haya sido uniforme durante los 24 años, durante los últimos años la anestesia practicada en nuestro hospital en los enfermos miasténicos se ha regido según el siguiente protocolo:

- **PREMEDICACIÓN:** Mínima. Fentanilo 0.05-0.1 mg. En los pacientes en tratamiento esteroideo se administra Hidrocortisona 100 mg/ iv.
- **MONITORIZACIÓN:** Estandar, asociada con un estimulador nervios periféricos.
- **INDUCCIÓN:** Tiobarbital a dosis sueño (3 a 5 mg/Kg). Tras administrar 0.02 mg/kg de Atracurio y ventilar durante dos minutos con mascarilla de O2 y Sevorane® 1-1.5 % se intuba al paciente.

- 
- **MANTENIMIENTO ANESTÉSICO:** Ventilación: O<sub>2</sub>- Oxido nitroso + Sevorane 0,5-2%; Se mantiene una frecuencia respiratoria de 12 rpm, con una FiO<sub>2</sub> mínima que mantenga una Sat O<sub>2</sub> entre 97-99%.

Fentanilo 0.15-0.3 mg tras la intubación y previamente a la realización de la esternotomía, momento más doloroso y con mayores respuestas simpáticas. Desconexión del ventilador mientras se realiza esternotomía.

No suele ser necesario administrar nuevas dosis de atracurio, a pesar que con una frecuencia aproximada de 30 minutos admitiría una nueva dosis de atracurio (demostrable mediante estimulador nervios periféricos), si fuera necesario se administra un tercio de la dosis de intubación.

- **CIERRE DE ESTERNOTOMÍA Y DESPERTAR:** Al comenzar el cierre esternal se suspende la administración de agentes inhalatorios (Sevorane®) y se mantiene la ventilación con óxido nitroso+O<sub>2</sub> ( con igual FIO<sub>2</sub> que en el mantenimiento).

Al terminar la intervención y tras comprobar la recuperación del tono muscular clínicamente y con el estimulador del nervios periféricos se decuroniza con atropina y prostigmine®, en relación ¼( si se trata de un adulto de más de 50 Kg 1mg de atropina y 2 mg de prostigmine®). Tras comprobar una respiración espontánea adecuada se extuba y traslada al área de recuperación

### C. Tratamiento quirúrgico.

Todas las intervenciones fueron llevadas a cabo por cuatro cirujanos pertenecientes al Servicio de Cirugía General II y Torácica. En todos los casos se realizó timentomía transesternal. Con el paciente en decúbito supino se practicó una esternotomía media y resección en bloque del tejido graso mediastínico anterior, incluyendo el timo. Se realizó una cuidadosa disección desde el pericardio hasta la



---

pleura. El tejido adiposo que rodea a los lóbulos tímicos superiores, el tronco braquiocefálico y la cara anterior del pericardio fue también resecao. En los casos en los que se consideró necesario para asegurar una resección completa se practicó apertura pleural. Los bordes de resección fueron caudalmente el diafragma, cranealmente el tiroides y lateralmente los nervios frénicos. En todos los casos se dejó un tubo torácico retroesternal, insinuado en la cavidad pleural en los casos en que fue precisa apertura de la pleura.

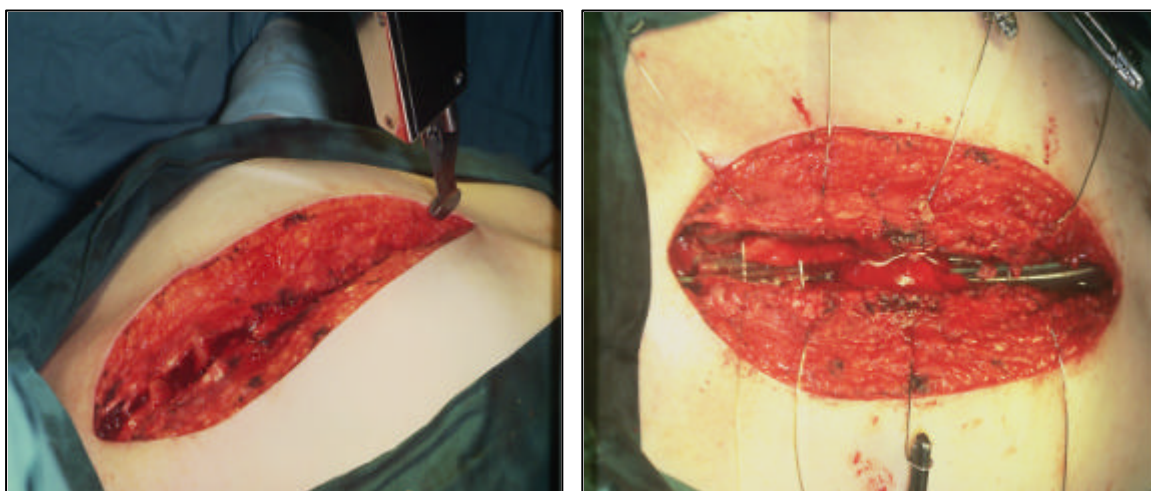


Figura 2: Apertura y cierre esternal

En el postoperatorio inmediato todos los pacientes fueron trasladados a la Unidad de Recuperación Quirúrgica donde fueron monitorizadas sus constantes y controlada estrechamente la aparición de síntomas miasténicos. Si el paciente permanecía clínicamente estable era trasladado a la planta durante las primeras 48 horas.

Cuando el paciente toleró el tratamiento oral se reinstauró el mismo tratamiento y a iguales dosis que recibía preoperatoriamente. Posteriormente se fue disminuyendo paulatinamente la medicación hasta conseguir la dosis mínima efectiva, es decir libre de síntomas.

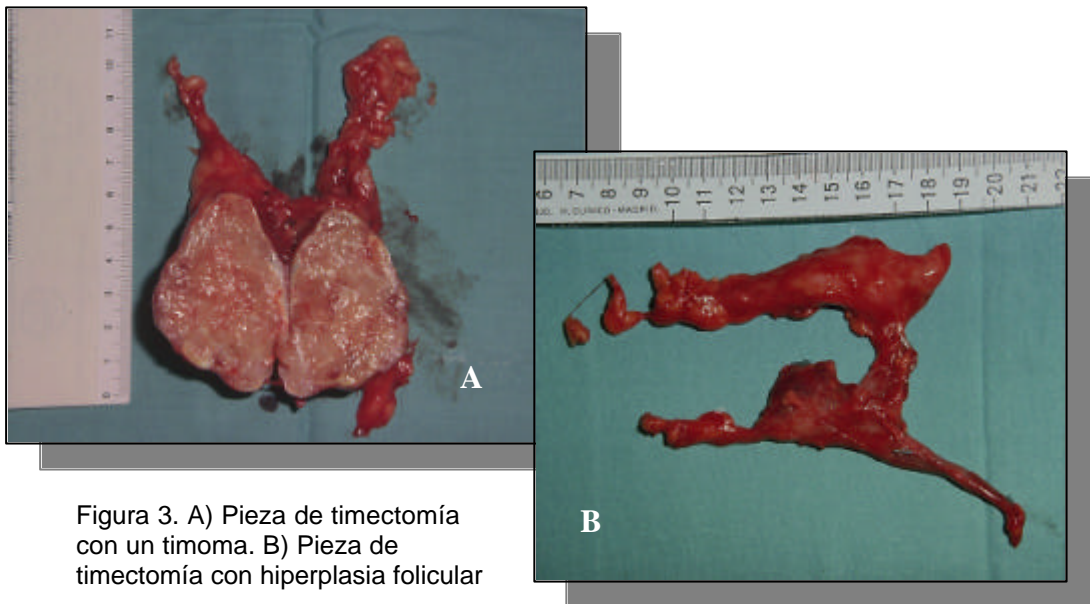


Figura 3. A) Pieza de timectomía con un timoma. B) Pieza de timectomía con hiperplasia folicular

### 3.2.5 Clasificación anatomopatológica

La pieza quirúrgica fue examinada en el Servicio de Anatomía Patológica de nuestro centro, y clasificada dependiendo de los hallazgos anatomopatológicos encontrados en :

- Hiperplasia linfoide: definida por la presencia de folículos linfoides en el timo, independientemente de tamaño de la glándula.
- Involución tímica.
- Timoma: definido como tumoración de las células epiteliales tímicas.

Se han propuesto diferentes clasificaciones, en nuestra serie se ha utilizado la clasificación de Masaoka<sup>127</sup> (tabla 2 )

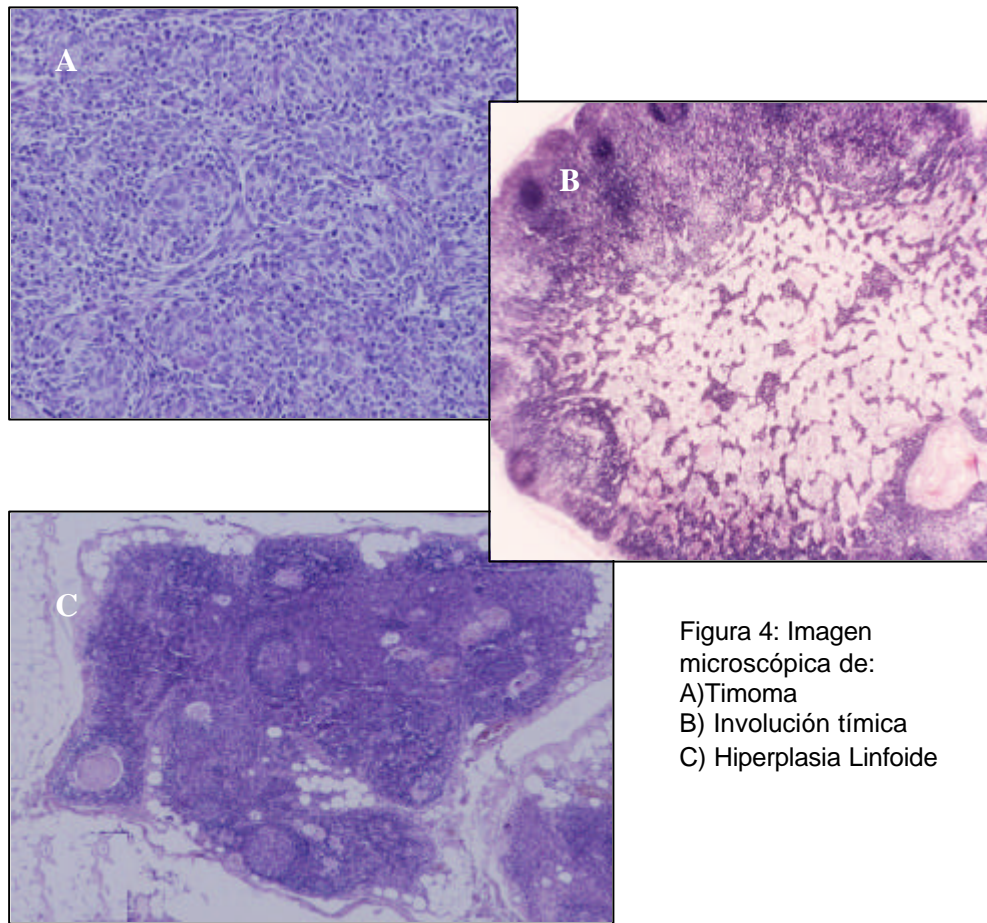


Figura 4: Imagen microscópica de:  
 A) Timoma  
 B) Involución tímica  
 C) Hiperplasia Linfoide

Tabla 2 : Clasificación anatomopatológica de los timomas. Masaoka.

	Clasificación de Masaoka
Estadio I	Tumor macroscópicamente encapsulado y sin invasión capsular microscópica.
Estadio II	Invasión macroscópica del tejido adyacente (grasa circundante o pleural mediastínica) e invasión capsular microscópica.
Estadio III	Invasión macroscópica de órganos adyacente
Estadio IVa	Diseminación pleural o pericárdica.
Estadio IVb	Adenopatías o metástasis hematógenas.

### 3.2.6 Seguimiento

Los pacientes fueron controlados mensualmente durante los primeros 6 meses por el Servicio de Neurología y cada tres meses hasta el tercer año, posteriormente la periodicidad del seguimiento dependía de la estabilidad de los síntomas. De forma progresiva se fueron disminuyendo las dosis de corticoides, anticolinesterásicos e inmunodepresores hasta conseguir la dosis mínima precisa sin que apareciera una recaída de los síntomas.

Durante el seguimiento en las consultas externas se recogió la situación clínica de los pacientes a los 6 meses y a los 3 años de la intervención, clasificándolos en 4 grupos de acuerdo a una modificación de la clasificación de Oosterhuis<sup>240</sup> (tabla 3 ). Consideramos remisión cuando el paciente a los 6 meses permanecía al menos dos meses sin medicación ni síntomas y a los tres años si durante el último año había permanecido libre de síntomas y medicación.

Así mismo estos cuatro grupos se han agrupado en dos categorías:

Categoría 1: buena respuesta al tratamiento, que incluyen los grupos I y II.

Categoría 2: mala respuesta al tratamiento, que reúne a los grupos III y IV.

Tabla 3: Clasificación modificada de Oosterhuis que indica la severidad de la enfermedad tras la timentomía

Categoría 1	Grupo I	Los casos en remisión, es decir libres de enfermedad, no presentan síntomas ni precisan medicación
	Grupo II	Pacientes que presentan clínica leve o están asintomáticos precisando para ello menos medicación que la previa a la intervención
Categoría 2	Grupo III	Pacientes con clínica moderada que precisa similar medicación que antes de la intervención.
	Grupo IV	Pacientes cuyos síntomas han progresado después de la intervención o precisan más medicación.

---

## 4 .RESULTADOS

---

## **4.1 Plan de análisis**

El diseño del estudio es observacional, prospectivo y de cohortes. Desde Enero de 1974 hasta Abril de 1998 una cohorte de 52 pacientes diagnosticados de MG. han sido intervenidos practicándose una timectomía transesternal. Posteriormente han sido controlados, analizando su estado a los 6 meses y a los 3 años de la intervención, para estudiar de esta manera la respuesta de los pacientes a la intervención.

La metodología más extendida de explotación de datos en investigación clínica observacional, debido al potencial sesgo de las variables confusoras, es la siguiente: primero se realiza un análisis de asociación bivariante (sin ajustar), posteriormente se ajusta el análisis de asociación por 1 o 2 variables, escogiendo aquellas que sean potencialmente confusoras por estar correladas con la exposición y la respuesta. Por último es recomendado siempre realizar un análisis multivariante para, de manera conjunta, analizar la influencia de una serie de variables en la respuesta.

Las partes en que se ha dividido el análisis de los datos de este estudio son las siguientes:

### **4.1.1 Estudio descriptivo**

Se describe la población en estudio en el momento de la cirugía y se describe posteriormente cual ha sido la respuesta a esta cirugía.

### **4.1.2 Estudio analítico**

#### **4.1.2.1 Relaciones entre las variables basales y demográficas**

Se ha estudiado como se relacionan las variables basales y demográficas entre sí. Esta relación ha afectado al análisis bivariante mediante el fenómeno de la confusión.

---

#### 4.1.2.2 Análisis bivariante de la respuesta

Para cada uno de los factores pronósticos se ha comparado el riesgo de los diferentes valores que toma la variable explicativa. El principal medidor del efecto es el riesgo relativo.

#### 4.1.2.3 Análisis ajustado de la respuesta

Teniendo en cuenta los resultados del análisis de las relaciones de las variables basales y demográficas se han realizado los ajustes que se han considerado pertinentes para evitar la confusión que producían estas variables.

#### 4.1.2.4 Análisis multivariante

Por último, se realiza un análisis multivariante, que determine de manera conjunta que factores o interacción de estos son los predictores de respuesta de la cirugía. Aunque el análisis multivariante más utilizado cuando la variable respuesta es una dicotomía (éxito / fracaso) es la regresión logística, en el presente estudio se han escogido los modelos log-lineales porque todas las variables explicativas son dicotómicas ( o se han dicotomizado para su estudio) y es por tanto este modelo aunque menos conocido, más apropiado.

Los análisis multivariantes tiene el problema de que al trabajar con una menor muestra ( la de pacientes con casos válidos en todas la variables) suelen tener una menor potencia estadística, o lo que es lo mismo necesitan muestras grandes. Por el contrario, si una variable que ha mostrado asociación en los análisis bivariantes también está asociada a la respuesta en el análisis multivariante, da mayor credibilidad al hecho de que la asociación existe realmente, descartando el que sea meramente espuria o debida a la confusión que pueden producir terceras variables.

## 4.2 DATOS BASALES Y DEMOGRÁFICOS

En el estudio han participado 52 pacientes diagnosticados de M.G que fueron intervenidos practicándoseles una timectomía transesternal. A continuación se detallan en la tabla 1 las características basales y demográficas de los pacientes. Los factores demográficos son características propias del individuo investigado, como la edad y el género. Los datos basales, en un estudio longitudinal, son los recogidos en el momento inicial, en nuestro caso cuando fueron intervenidos.

**Tabla 1. Resumen de las características basales y demográficas**

CARACTERÍSTICAS Media ± desviación estándar o frecuencia (%)	TOTAL DE PACIENTES (N=52)
Edad [años]	41.79 ± 17.6
Grupos de edad [años] Menor o igual de 60 años Más de 60 años	43 (82.7%) 9 (17.3%)
Género: Hombre Mujer	16 (30.8%) 36 (69,2%)
Tiempo de evolución [meses]	15.5 ± 17.0
Grupos de tiempo de evolución Menor o igual de 12 meses Más de 12 meses	32 (61.5%) 20 (38.5%)
Tumor- Si No	19 (36.5%) 33 (63,5%)
Estadio I IIA IIB III	4 (7.7%) 21 (40.4%) 26 (50.0%) 1 (1.9%)
Ac. Anti RAch	43/51 (84.3%)
Tratamiento preoperatorio con Corticoides	35 (67.3%)
Tratamiento preoperatorio con Mestinon	46 (88.5%)



### 4.2.1 Edad

La edad media de los pacientes fue de 41,8 años con una DE de 17.6 años, con un rango edad entre los 16 a 78 años y una mediana de 39 años.

Se operaron 9 pacientes (17,3%) con una edad superior a 60 años. De los cuales 5 (55,5%) presentaban alguna patología asociada (tabla 3) e igualmente en 5 (55,5%) no se hallaron AC-antiRAch. En 5 de los 9 pacientes la indicación se apoyo en la presencia de timomas y en todos los casos sin timoma la afectación clínica era generalizada. Los dos pacientes que fallecieron en el postoperatorio eran mayores de 60 años, y el 71,4% ( 5 pacientes de 7) presentaron una clara mejoría (categoría 1) a los tres años frente a los 57,1 % a los 6 meses ( 4 pacientes de 7). Un paciente estaba en remisión a los 6 meses y a los 3 años y tan solo en 1 caso observamos progresión de la enfermedad a los tres años de la intervención.

Si analizamos la edad de aparición de la enfermedad según el género, vemos que las mujeres intervenidas desarrollaron la MG de forma más precoz, con una edad media de 38 años, frente las los 54 años de media de los hombres intervenidos. Igualmente apreciamos diferencias en la edad dependiendo de la existencia de timoma, así la mediana de edad de los pacientes intervenidos por M.G que tenían timoma es de 55 años, frente a los 34 años de los pacientes sin timoma.

### 4.2.2 Género

Del total de los pacientes 16 eran varones (30,8%) y 36 eran mujeres (69,2%) (Ilustración1).

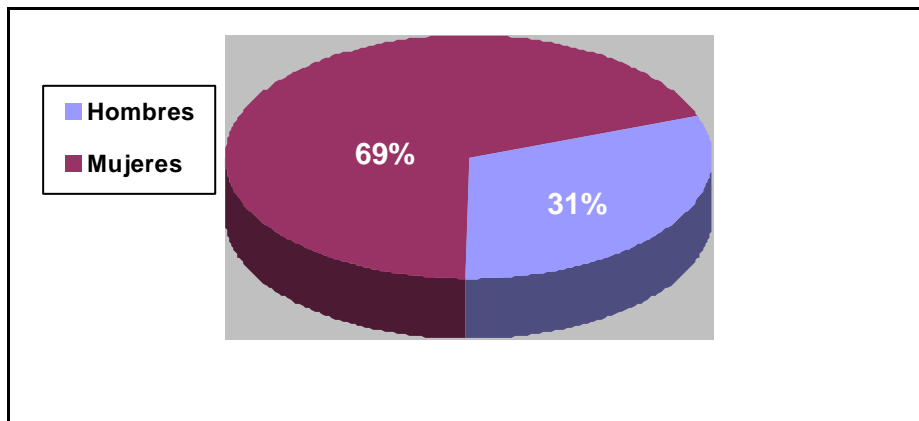


Ilustración 1. Distribución según el género.

---

### 4.2.3 Estadio Clínico

Los pacientes fueron clasificados según la escala clínica de Osserman<sup>170</sup>. Del total de los 52 pacientes timectomizados, 4 presentaban afectación ocular (estadio I) y 1 paciente una afectación respiratoria aguda (estadio III). El resto presentaban formas generalizadas, 26 casos eran estadios IIA y 21 eran estadios IIB. (Ilustración 2).

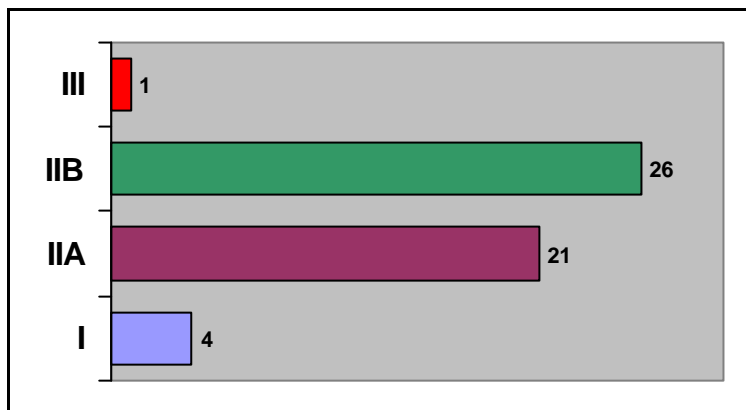


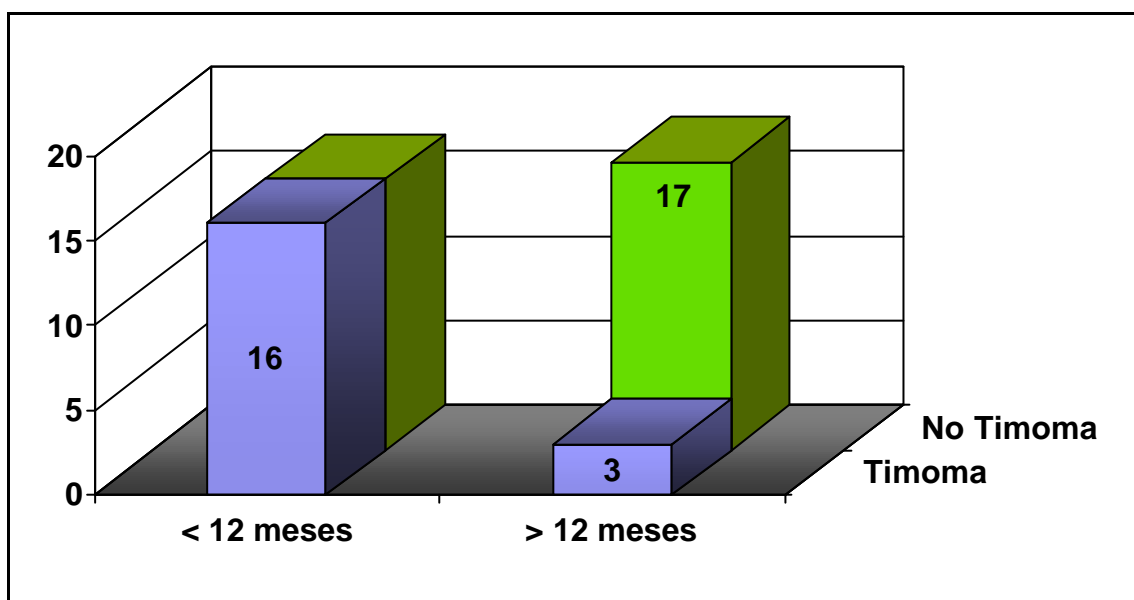
Ilustración 2. Distribución según Estadio Clínico del Osserman.

### 4.2.4 Tiempo de Evolución

El tiempo de evolución de los síntomas miasténicos hasta la intervención presenta una mediana de 12 meses, media de 15,5 meses con una DE 17,0 y un rango comprendido entre 1 y 96 meses.

Si agrupamos a los pacientes según el tiempo de evolución superior o inferior/igual a 12 meses, vemos que el 61,5% (32) de los pacientes fueron intervenidos antes de que hubiera pasado un año del diagnóstico de M.G, mientras que el 38,5% (20) presentaban un tiempo de evolución superior a los 12 meses. En el grupo con un tiempo de evolución menor de 12 meses la mediana de edad es de 40 años, prácticamente igual a los 40 años de mediana de edad de los pacientes con más de 12 meses de evolución.

Tal y como se aprecia en la ilustración 3, la mayoría (84,2%) de los pacientes que presentaban un timoma fueron intervenidos con un tiempo de evolución de los síntomas inferior a 12 meses, tan solo tres pacientes superaron los doce meses de evolución de los síntomas antes de ser intervenidos. Estas diferencias no se aprecian en el grupo de los pacientes miasténicos sin timoma, el 51,5 % de los pacientes se intervino con más de doce meses de evolución de los síntomas frente al 48,5% con menos de doce meses.



**Ilustración 3.** Tiempo de evolución distribuido por Timoma / No Timoma

#### **4.2.5 Diagnóstico preoperatorio**

El diagnóstico de MG. se basó en la historia clínica del paciente, los hallazgos de la exploración física, los resultados del test de Edrofonio (Tensilon®) así como en pruebas inmunológicas y electrofisiológicas (tabla 1).

En todos los pacientes se realizó el test de Edrofonio que fue positivo en el 100%. Igualmente en todos los pacientes se realizaron pruebas electromiográficas,

en 40 (76.9%) de ellos los hallazgos fueron compatibles con MG., en 3 (5,8%) fueron dudosos y en 9 (17,3%) negativos. Los AC-antiRAch fueron positivos en 43 pacientes (84,3%) y negativos en 8 (15,7%) pacientes. En doce pacientes la determinación de los AC-antiRAch fue realizada tras la intervención, ya que la cirugía fue llevada a cabo antes del año 1985. De ellos, 10 presentaron valores postoperatorios positivos, en uno fue negativo y en un paciente no se determinó.

El mediastino fue estudiado mediante radiología simple en todos los pacientes hasta el año 1978, año en que comenzó a realizarse la Tomografía Axial Computerizada (TAC) para descartar la existencia de timoma asociado a MG. Se realizó una TAC en 49 pacientes y Rx simple en 3 pacientes. En 25 pacientes la TAC sugirió la presencia de timoma confirmándose tras la intervención en 15 pacientes (Falsos positivos 10), y en 24 pacientes no sugirió la presencia de timoma hallándose posteriormente en el análisis anatomopatológico del timo en 3 casos (Falsos negativos 3). Lo que supone una sensibilidad de la TAC en nuestro centro del 83,3% y una especificidad del 67,7%.

**Tabla 2.** Resultados Métodos diagnósticos

Pruebas Diagnósticas	Positividad
Test de Tensilon®	100%
AC-antiRAch	83,3%
Electromiografía	76,9%
TAC (sospechoso de timoma)	42,8%

---

#### **4.2.6 Enfermedades asociadas.**

Del total de los 52 pacientes 14 (26,9%) presentaban enfermedades asociadas que se distribuyeron según se muestra en la tabla 4.

En 5 pacientes (9,6%) las enfermedades asociadas eran de etiología autoinmune, en todos los casos las pacientes eran mujeres.

**Tabla 4.** Enfermedades asociadas

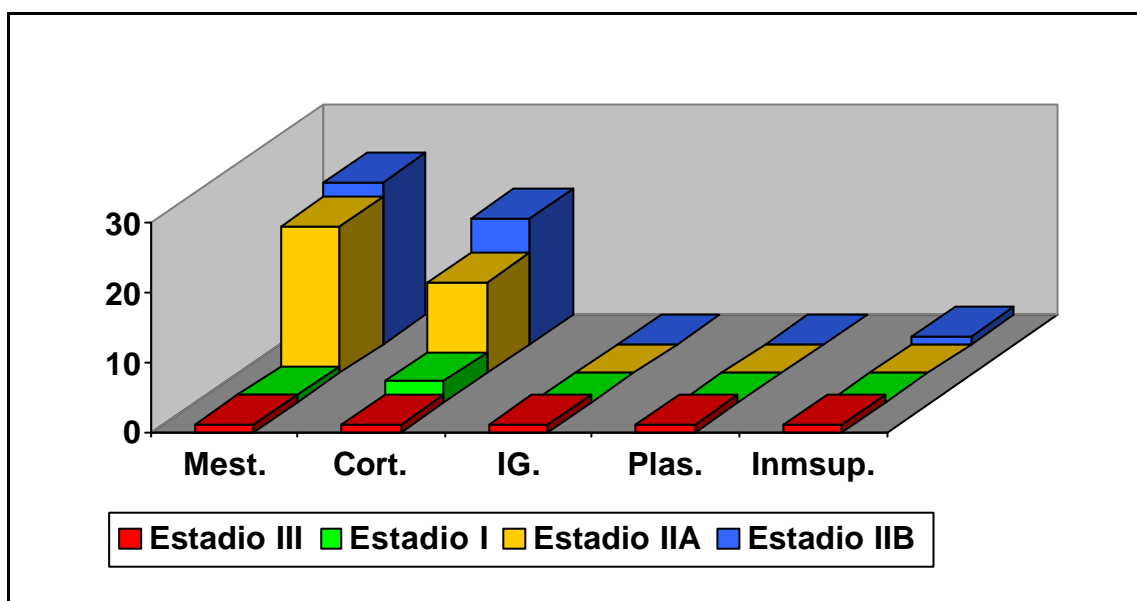
	Nº Pacientes
Cardiopatía Isquémica	2
Hipertensión arterial	3
Neumopatía	1
Diabetes	1
Insuficiencia Renal Crónica	1
Accidente cerebral vascular	2
Enf. Graves Basedow	2
S. Antifosfolípido primario	2
Tiroiditis de Hashimoto	1
Enfermedad de Parkinson	1
Carcinoma de Tiroides	1

#### **4.2.7 Tratamiento médico previo**

En el momento de la intervención el 98% (51) de los pacientes seguía algún tratamiento médico para el control de la M.G, tal y como se detalla en la tabla 3. El 88,5 % recibía tratamiento con anticolinesterásicos y el 67,3% con corticoides.

La plasmaféresis y el tratamiento con inmunoglobulinas sólo se realizó en 2 pacientes con crisis respiratoria aguda (estadio III). Hubo una respuesta satisfactoria con la administración de inmunoglobulinas intravenosa en un paciente en estadio III, cediendo el cuadro respiratorio agudo, lo que permitió que fuera intervenido en un estadio IIB. Sin embargo la plasmaféresis no fue efectiva en otro paciente en estadio III, que fue intervenido falleciendo en el postoperatorio (menos de 30 días) de las complicaciones probablemente derivadas de la ventilación mecánica prolongada.

**Tabla 4. Medicación preoperatoria**



	Anticolinesterásico	Corticoides	Inmunoglobulinas	Inmunosupresores	Plasmaféresis
Estadio I	1	3	0	0	0
Estadio IIA	21	13	0	0	0
Estadio IIB	23	18	0	1	0
Estadio III	1	1	1	1	1
Total	46 (88,5%)	35 (67,3%)	1 (1,9%)	2 (3,8%)	1 (1,9%)

#### 4.2.8 *Indicación de timectomía*

Las indicaciones de la timectomía en pacientes con miastenia gravis fueron la presencia de timoma y las formas generalizadas de miastenia gravis. También fueron intervenidos dos pacientes sin timoma con un miastenia ocular pura (Estadio

l), uno presentaba contraindicaciones para el tratamiento con mestinon y/o inmunomoduladores y otra paciente se negó a recibir tratamiento médico.

#### 4.2.9 Anatomía patológica del timo

Los hallazgos del examen anatomopatológico de la pieza revelaron la existencia de timomas en 19 (36,5%) pacientes, hiperplasia linfoide en 25 (48,1%) pacientes e involución tímica en 8 (15,4%) (Ilustración 4). Así mismo los timomas fueron clasificados siguiendo la clasificación de Masaoka<sup>127</sup> (Tabla 5).

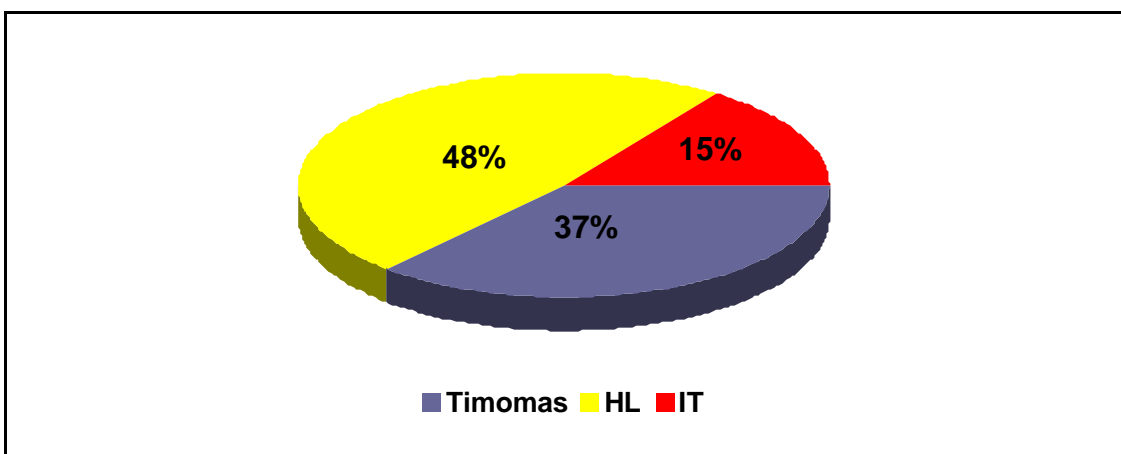


Ilustración 4. Resultados del análisis anatomopatológico.

Tabla 5. Distribución de los pacientes con timoma según la clasificación de Masaoka.

	Clasificación de Masaoka	Nº Pacientes
<b>Estadio I</b>	Tumor macroscópicamente encapsulado y sin invasión capsular microscópica.	8 (42,1%)
<b>Estadio II</b>	Invasión macroscópica del tejido adyacente (grasa circundante o pleural mediastínica) o invasión capsular microscópica.	9 (47,4%)
<b>Estadio III</b>	Invasión macroscópica de órganos adyacente	2 (10,5%)
<b>Estadio IVa</b>	Diseminación pleural o pericárdica.	0
<b>Estadio IVb</b>	Adenopatías o metástasis hematógenas.	0

---

#### 4.2.10 *Complicaciones postoperatorias*

De los 52 pacientes intervenidos, 2 fallecieron en el postoperatorio (menos de 1 mes de la intervención). La muerte se debió en uno de los casos a una mediastinitis y sepsis que provocó un fallo multiorgánico. El segundo caso, fue un paciente que se intervino en estadio III, crisis respiratoria aguda que no había respondido al tratamiento médico y que dada la mala evolución se planteó erróneamente una timectomía, permaneciendo el paciente tras la intervención en insuficiencia respiratoria que obligó a mantener con ventilación asistida prolongada, falleciendo el paciente de las complicaciones derivadas de la misma.

Todos los pacientes, excepto el paciente en estadio III, fueron extubados en el postoperatorio inmediato pasando a la unidad de recuperación quirúrgica, no precisando en ningún caso reintubación por aparición de síntomas miasténicos e insuficiencia respiratoria aguda.

**Tabla 6. Complicaciones postoperatorias.**

	Nº de pacientes
<b>Mortalidad</b>	<b>2 (3,8%)</b>
<b>Morbilidad</b>	<b>9 (17,3%)</b>
Neumonía	3
Parálisis frénica unilateral	2
Infección de la herida	3
Dehiscencia sutura esternal	2

De los 52 pacientes intervenidos 9 (17,3%) presentaron complicaciones (tabla 6). Tres pacientes tuvieron infección de la herida quirúrgica, que en dos de ellos provocó una dehiscencia de la sutura esternal. Los dos pacientes con parálisis frénica unilateral presentaban timomas. En un caso infiltraba órganos adyacentes que obligó a resección en bloque incluyendo el nervio frénico, y el otro paciente era



---

un timoma estadio I, lesionándose en esta ocasión el nervio frénico de forma iatrogénica lo que produjo una paresia sin repercusión funcional importante. Los tres casos de neumonía intrahospitalaria, respondieron adecuadamente a la antibioticoterapia intravenosa y fisioterapia respiratoria no presentando complicaciones asociadas.

De los 9 pacientes que presentaron complicaciones postoperatorias 5 recibían tratamiento preoperatorio con corticoides, 6 eran mayores de 60 años y 4 presentaban patología mayor asociada.

#### **4.2.11 Seguimiento.**

De los 52 pacientes, 2 murieron en el postoperatorio, ninguno entre los 6 meses y los 3 años y tres pacientes fallecieron durante el seguimiento a largo plazo ( tras los 3 años de seguimiento) de carcinoma de mama, infarto agudo de miocardio y de una isquemia mesentérica, respectivamente.

El seguimiento en los 50 pacientes restantes fue en todos los casos superior a los 3 años, con una media de 8 años (DE de 5,2), rango de 3 a 26 años y una mediana de 7 años.

### **4.3 RELACIONES ENTRE LAS VARIABLES BASALES Y DEMOGRÁFICAS**

#### **4.3.1 Introducción**

Se han explorado los datos y obtenido la matriz de correlaciones de todas las variables del estudio para determinar de una manera aproximada las variables

basales y demográficas que podían estar relacionadas entre sí. Como resultado de esta primera aproximación se llegó a la conclusión que existen claras relaciones basales que se detallan a continuación. No hemos detallados aquellas variables que no presentabas relaciones entre si.

### 4.3.2 Relación entre edad y género

Existe relación estadísticamente significativa entre edad y sexo (p-valor<0.001) y se muestra en la tabla 7 mediante el riesgo relativo (RR) que la probabilidad de ser mayor de 60 años es 8 veces mayor en los hombres que en las mujeres.

**Tabla 7.** Edad/Género

	Hombre	Mujer	RR-I.C.(95%)
Menores o iguales de 60 años	9 ( 56.25%)	34 ( 94.44%)	
Mayores de 60 años	7 ( 43.75%)	2 ( 5.56%)	<b>7.87</b> (1.83,33.81)

### 4.3.3 Relación entre tumor y género

Existe diferencia significativa entre los hombres y mujeres en la proporción de tumores (p-valor = 0.049). La tabla 8 muestra que el riesgo de tener tumor es el doble en los hombres que en las mujeres.

**Tabla 8.** Timoma / género

	Hombre	Mujer	RR-I.C.(95%)
Timoma	9 ( 56.25%)	10 ( 27.78%)	<b>2.03</b> (1.02,4.00)
No Timoma	7 ( 43.75%)	26 ( 72.22%)	

#### 4.3.4 Relación entre el tiempo de evolución y la presencia de timoma

Existe relación estadísticamente significativa entre el tiempo de evolución y presencia de timoma (p-valor = 0.011) y se observa en la tabla 9 mediante el riesgo relativo (RR) que la probabilidad de ser operado “rápidamente”, en un tiempo inferior o igual a 12 meses, es 75% mayor en los pacientes con tumor.

Tabla 9. Tiempo de evolución / timoma

	Si Timoma	No Timoma	RR-I.C.(95%)
Tº de evolución <u>inferior o igual</u> a 12 meses	16 ( 84.21%)	16 ( 48.48%)	<b>1.74</b> (1.16,2.60)
Tº de evolución <u>superior</u> a 12 meses	3 ( 15.79%)	17 ( 51.52%)	

#### 4.3.5 Relación entre anticuerpos AC-antiRAch y la edad

Existe diferencia estadísticamente significativa entre la edad superior o inferior a 60 años y la presencia de AC-antiRAch en sangre periférica (p-valor<0.001) Se observa en la tabla 10 mediante el riesgo relativo(RR) que la probabilidad de tener Ac-antiRAch negativos es 8 veces mayor en los pacientes mayores de 60 años.

Tabla 10. AC-antiRAch/edad

	Menores o iguales de 60 años	Mayores de 60 años	RR-I.C.(95%)
Positivo	39 ( 92.86%)	4 ( 44.44%)	<b>7.78</b> (2.26,26.80)
Negativo	3 ( 7.14%)	5 ( 55.56%)	

## 4.4 ANÁLISIS DE EFICACIA

### 4.4.1 Introducción

La respuesta a la cirugía ha sido medida a los 6 meses y a los 3 años de la intervención. Dos pacientes que mueren tras la intervención son excluidos del resto de los análisis (n=50).

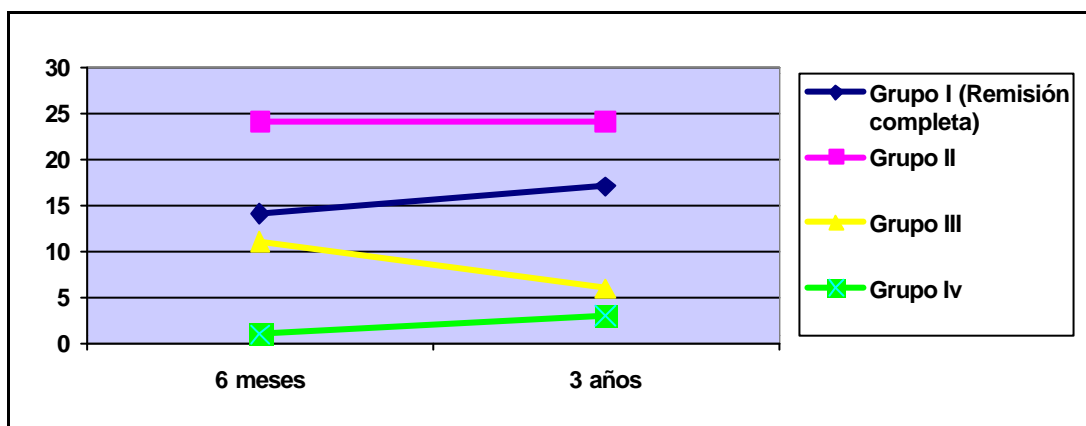
Dada la gran eficacia del tratamiento (Ver tabla 11) y el escaso tamaño de muestra (n=50), no hay muchos pacientes en los grupos 3 y 4, 12 pacientes a los 6 meses y 9 en el tercer año. Por lo tanto para la realización de estudio analítico se han agrupado las posibles respuestas. Las dos primeras se consideran éxito o “buena respuesta” (categoría 1) y las 2 últimas fracaso o “mala respuesta” (Categoría 2), tal y como se describe en el apartado de método.

**Tabla 11.** Resultados del seguimiento

Clasificación		A los 6 meses (n = 50)	A los 3 años (n = 50)
Categoría 1	Grupo I	14 (28%)	17 (34%)
	Grupo II	24 (48%)	24 (48%)
Categoría 2	Grupo III	11 (22%)	6 (12%)
	Grupo IV	1 (2%)	3 (6%)
		38 (76%)	41 (82%)
		12 (24%)	9 (18%)

Del total de los pacientes, 14 (28%) presentaban a los 6 meses una remisión completa de los síntomas sin precisar para ello medicación alguna (Grupo I), aumentando a 17 pacientes (34%) transcurridos 3 años. El grupo más numeroso, 24 pacientes (48%), está constituido por los casos que muestran síntomas ocasionales

que no precisan tratamiento o bien están asintomáticos pero precisando parar o menos medicación que antes de la intervención (Grupo II), mostrándose este grupo estable a los 3 años de la timectomía. El grupo III, a los 6 meses, está constituido por 11 (22%) pacientes que presentan clínica moderada y precisan medicación para el control de los síntomas a similares dosis que antes de la intervención. Sin embargo a los 3 años este grupo se ve reducido a 6 (12%) pacientes, de los cuales 3 pasan a la categoría 1 (grupos I y II). El grupo IV está constituido por los pacientes que a pesar de la timectomía y estar con medicación presentan una progresión de los síntomas llamando la atención que a los 6 meses tan solo 1 paciente (2%) está en este grupo, aumentando a 3 (6%) a los 3 años (ilustración 5).



**Ilustración 5:** Evolución del estadio a los 6 meses y a los 3 años

Si diferenciamos entre los pacientes con timoma y los pacientes sin timoma observamos que estos últimos alcanzan un porcentaje de remisión superior a los pacientes con timoma, tanto a los 6 meses como a los tres años (tabla 13). Mientras que en porcentaje de remisión de los pacientes con timoma (23,5%) no varía con el paso del tiempo, en los pacientes sin timoma pasa de un 30,3% a los 6 meses a un 39,4 % a los tres años. Sin embargo en los pacientes con timoma observamos que el porcentaje de pacientes del grupo II aumenta con los años pasando del 41,2% a los 6 meses al 47,1% a los 3 años, no apreciándose esta variación en los pacientes sin timoma. Al estudiar los pacientes en categoría II o con mala evolución llama la atención que el porcentaje de pacientes con y sin timoma que a los 6 meses no han presentado mejoría (Grupo III) presentan un descenso,

pasando de 29,4 % al 17,6 % en los pacientes con timoma y del 18,2% al 9,1% en los pacientes sin timoma.

**Tabla 13:** Seguimiento en el grupo timoma y no timoma.

Clasificación		A los 6 meses		A los 3 años	
		Timoma	No timoma	Timoma	No timoma
		N=17	N=33	N=17	N=33
Categoría 1	Grupo I	4(23,5%)	10 (30,3%)	4 (23,5%)	13 (39,4%)
	Grupo II	7 (41,2%)	17 (51,5%)	8 (47,1%)	16 (48,5%)
Categoría 2	Grupo III	5 (29,4%)	6 (18,2%)	3(17,6%)	3 (9,1%)
	Grupo IV	1(5,9%)	0	2 (11,8%)	1 (3,3%)

#### 4.4.2 *Análisis bivariante*

##### 4.4.2.1 Análisis de la respuesta a los 6 meses

En la tabla 14 se compara la proporción de mala respuesta para las diferentes categorías de todas las variables pronósticas recogidas. Para cada factor pronóstico de la tabla se ha dado formato **negrita** a la categoría que incrementa el riesgo de mala respuesta. Por ejemplo, se ha dado formato negrita a las mujeres porque tienen 4 veces más riesgo de mala respuesta (RR=4.28).

##### 4.4.2.2 Análisis de la respuesta a los 3 años

Igualmente, en la Tabla 15 se realiza una comparación de los malos resultados para las diferentes categorías de todas las variables pronósticas

recogidas. Igualmente se ha dado formato en **negrita** a aquellas categorías que incrementan el riesgo de mala respuesta.

**Tabla 14.** Factores pronósticos de la respuesta a los 6 meses

CARACTERÍSTICAS	MALA RESPUESTA A LOS 6 MESES	RR-IC(95%)	P-VALOR Chi-Cuadrado
Grupos de edad [años]			
Menor o igual de 60 años (n=43) <b>Más de 60 años (n=7)</b>	9(20.9%) 3(42.9%)	2.05 (0.73,5.76)	0.208
Género			
Hombre (n=14) <b>Mujer (n=36)</b>	1(7.1%) 11(30.6%)	4.28 (0.61,30.12)	0.082
Grupos de tiempo de evolución			
<b>Menor o igual de 12 meses (n=31)</b> Más de 12 meses (n=19)	8 (25.8%) 4 (21.0%)	1.23 (0.43,3.52)	0.702
Tumor			
<b>Sí (n=17)</b> No (n=33)	6 (32.3%) 6 (18.2%)	1.94 (0.74,5.11)	0.180
AC-antiRach			
Positivos (n=42) <b>Negativos (n=7)</b>	9 (21.4%) 3 (42.9%)	2.00 (0.71,5.62)	0.222
Corticoides			
<b>Sí (n=33)</b> No (n=17)	10 (30.3%) 2 (11.76%)	2.58(0.63, 10.45)	0.146
Mestinon			
Sí (n=44) <b>No (n=6)</b>	9 (20.4%) 3 (50.0%)	2.44 (0.91,6.58)	0.112
Estadio			
IIA (n=21) <b>IIB (n=25)</b>	5 (23.8%) 6 (24.0%)	1.01 (0.36,2.84)	0.988

**Tabla 15.** Factores pronósticos de la respuesta a los 3 años.

CARACTERÍSTICAS	MALA RESPUESTA A LOS 3 AÑOS	RR-IC(95%)	P-VALOR Chi- Cuadrado
Grupos de edad [años]			
Menor o igual de 60 años (n=43) <b>Más de 60 años (n=7)</b>	7 (16.3%) 2 (28.6%)	1.76 (0.45,6.79)	0.432
Sexo			
Hombre (n=14) <b>Mujer (n=36)</b>	3 (21.4%) 6 (16.7%)	0.78 (0.22,2.69)	0.694
Grupos de tiempo de evolución			
<b>Menor o igual de 12 meses (n=31)</b> Más de 12 meses (n=19)	7 (22.6%) 2 (10.5%)	2.15 (0.50,9.27)	0.282
Tumor			
<b>Sí (n=17)</b> No (n=33)	5 (29.4%) 4(12.1%)	2.43 (0.75,7.88)	0.132
AC-antiRAch			
Positivos (n=42) <b>Negativos (n=7)</b>	8 (19.1%) 1 (14.3%)	0.75 (0.11,5.11)	0.763
Corticoides			
<b>Sí (n=33)</b> No (n=17)	8 (24.2%) 1 (5.9%)	4.12 (0.56,30.29)	0.109
Mestinon			
Sí (n=44) <b>No (n=6)</b>	6 (13.6%) 3 (50.0%)	3.67 (1.23,10.93)	0.030
Estadio			
IIA (n=21) <b>IIB (n=25)</b>	3 (14.3%) 4 (16.0%)	1.12 (0.28,4.45)	0.872



---

#### 4.4.2.3 Conclusiones del análisis bivalente

El único resultado estadísticamente significativo es que los pacientes sin Mestimon® tiene casi cuatro veces más riesgo de mala respuesta a los 3 años ( $p=0.030$ ).

El resto de resultados no son significativos por lo que puede deberse al azar. Lo más destacado es que las mujeres tienen cuatro veces más riesgo de mala respuesta a los 6 meses ( $p=0.082$ ). Los pacientes con tumor tienen el doble de riesgo de mala respuesta ( $RR=1.94$  a los 6 meses y  $RR=2.43$  a los 3 años). La mala respuesta en el grupo de pacientes mayores de 60 años es doble que la mala respuesta a los 6 meses en los menores de 60 años.

El tener cirugía “rápida” (< 12 meses de evolución) aparece en las dos tablas con  $RR>1$ , es decir, como factor que incrementa el riesgo. Esta relación puede ser totalmente espuria (debida a la confusión del tumor) .

También aparecen como factores de riesgo con  $RR>2$  a los 6 meses: tratarse con corticoides, tener ACAC negativo y no tratarse con mestimon.

### **4.4.3 ANÁLISIS AJUSTADO DE LAS RESPUESTAS A LOS 6 MESES**

#### **4.4.3.1 *Introducción***

Para el análisis de la respuesta a los 6 meses se ha realizado un análisis ajustado. Mediante este tipo de análisis se pretende evitar el sesgo que se produce por la relación que hay entre las variables basales. Por ejemplo que los hombres tengan más tumores puede hacer que la relación entre el género y respuesta al tratamiento está sesgada por el hecho de que los hombres parten en desventaja al

tener más miembros en un grupo (timoma) que también esta claramente relacionado con el fracaso terapéutico.

#### 4.4.3.2 Género

Para analizar la relación entre el género y tener respuesta negativa a la cirugía, el problema de confusión es que los hombres están basalmente asociados a dos grandes factores de riesgo (ser >60 años y tener tumor). Esto provoca que los hombres “partan” con una situación de desventaja y que por lo tanto, el efecto de ser mujer, que en el análisis bivariante aparecía con riesgo relativo de 4.28, podría ser realmente mucho mayor cuando las comparaciones se hagan a pacientes homogéneos (comparables) con misma edad y tumor.

El escaso tamaño de muestra no nos permite ajustar a la vez por edad y tumor. Se ha realizado un único ajuste por edad. Los resultados de la tabla 16 muestran que con significación estadística se ha demostrado que las mujeres tienen peor respuesta ( $p=0.0017$ ). El RIESGO RELATIVO estandarizado de Mantel-Haenzel es 11.59 IC (95%) = ( 0.77, 175.11).

**Tabla 16.** Efecto del género sobre la respuesta ajustado por edad.

ESTRATO	Menores o iguales de 60 años		Mayores de 60 años	
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
Buena respuesta	9 (100.00%)	25 ( 73.53%)	4 ( 80.00%)	0 ( 0.00%)
Mala respuesta	0 ( 0.00%)	9 ( 26.47%)	1 ( 20.00%)	2 (100.00%)

---

#### 4.4.3.3 *Timoma*

Para analizar la relación entre tener tumor y tener respuesta desfavorable (categoría 2) a la cirugía, el género es un factor confusor relacionado con la variable explicativa y además relacionado con la respuesta. Por lo tanto es necesario un ajuste por sexo, este ajuste ha consistido, en este caso, en analizar exclusivamente las mujeres ya que los hombres no pueden ser estudiados al haber solamente un hombre con mala respuesta.

Los resultados de la tabla 17 muestran que las mujeres que tienen tumor tienen peor respuesta con significación estadística ( $p=0.017$ ). El RIESGO RELATIVO es 3.12 IC (95%) =( 1.22,7.95).

**Tabla 17.** Efecto del tumor sobre la respuesta ajustado por género (mujer).

ESTRATO	Mujer	
GRUPO	Timoma	No Timoma
Buena respuesta	4 ( 40.00%)	21 ( 80.77%)
Mala respuesta	6 ( 60.00%)	5 ( 19.23%)

#### 4.4.3.4 *Edad*

Para analizar la relación entre edad y tener respuesta negativa, el sexo es un factor confusor ya que esta relacionado con la variable explicativa y con la variable respuesta. Por lo tanto hemos realizado un ajuste por género, en la tabla 18 se muestra que con significación estadística, los pacientes mayores de 60 años tienen peor respuesta ( $p\text{-valor}=0.011$ ). El RIESGO RELATIVO estandarizado de Mantel-Haenzel es 5.06 IC (95%) = ( 1.93, 13.29).

**Tabla 18.** Efecto de la edad sobre la respuesta ajustado por sexo.

ESTRATO	Hombre		Mujer	
GRUPO	Menores o iguales de 60 años	Mayores de 60 años	Menores o iguales de 60 años	Mayores de 60 años
Buena	9 (100.00%)	4 ( 80.00%)	25 ( 73.53%)	0 ( 0.00%)
Mala	0 ( 0.00%)	1 ( 20.00%)	9 ( 26.47%)	2 (100.00%)

#### 4.4.3.5 *Tiempo de evolución*

Para analizar la relación entre el tiempo de evolución y tener respuesta negativa, el tener tumor es un factor confusor relacionado con la variable explicativa y con la variable respuesta, por lo que hemos realizado un ajuste por tener tumor, este ajuste consistió en analizar solamente los pacientes sin tumor ya que entre los pacientes con tumor tan solo uno presentaba con un tiempo de evolución mayor de 12 meses, por lo que este estrato (con tumor) se excluye. En la tabla 19 se muestra que no existe **ninguna** relación entre el tiempo de evolución y la variable respuesta (p-valor=0.935). El RIESGO RELATIVO es 1.06 IC (95%) = ( 0.25,4.5).

**Tabla 19.** Efecto del tiempo de evolución sobre la respuesta ajustado por No timoma

ESTRATO	No Timoma	
GRUPO	Tº de evolución inferior o igual a 12 meses	Tº de evolución superior a 12 meses
Buena	13 ( 81.25%)	14 ( 82.35%)
Mala	3 ( 18.75%)	3 ( 17.65%)

#### 4.4.3.6 AC-antiRAch negativo

Para analizar la relación entre el tener los anticuerpos AC negativos y tener respuesta desfavorable, el tener más de 60 años es un factor confusor porque los mayores de 60 años tienen 8 veces más riesgo de tener los anticuerpos negativos y además son más propensos al fracaso terapéutico. En la tabla 20 se muestra que la relación que se observaba en la tabla 10 que mostraba el doble de riesgo de fracaso para los pacientes con AC-antiRAch negativo, era en parte debida a la confusión de la edad. Los resultados ajustados muestran un RR=1.56 (0.44, 5.56). p-valor=0.514.

**Tabla 28.** Efecto de los AC-antiRAch sobre la respuesta ajustado por la edad

ESTRATO	Menores o iguales de 60 años		Mayores de 60 años	
GRUPO	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
Buena	31 (79.49%)	2 (66.67%)	2 (66.67%)	2 (50.00%)
Mala	8 (20.51%)	1 (33.33%)	1 (33.33%)	2 (50.00%)

#### 4.4.3.7 Conclusiones

Analizando los resultados ajustados vemos que son claros factores pronósticos (estadísticamente significativos) de mala respuesta tras la timentomía a los 6 meses de seguimiento: ser **mujer (RR=11.59)**, tener **tumor (RR=3.12)** y ser **mayor de 60 años (RR=5.06)**.

---

## 4.4.4 ANÁLISIS AJUSTADO DE LAS RESPUESTAS A LOS 3 AÑOS

### 4.4.4.1 *Introducción*

Al igual que a los 6 meses se ha realizado un análisis ajustado de las respuestas a los 3 años, y así poder comprobar si los factores pronósticos encontrados a los 6 meses siguen comportándose como tales a los 3 años de la intervención.

### 4.4.4.2 *Género*

El efecto del género a los tres años ha sido ajustado por la edad y el resultado se expresa en la tabla 21.

**Tabla 19.** Efecto del sexo ajustado por edad

ESTRATO	Menores o iguales de 60 años		Mayores de 60 años	
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
Buena	8 ( 88.89%)	28 ( 82.35%)	3 ( 60.00%)	2 ( 100.00%)
Mala	1 ( 11.11%)	6 ( 17.65%)	2 ( 40.00%)	0 ( 0.00%)

El p-valor (Chi-cuadrado) estandarizado de Mantel-Haenzel es 0.927, no siendo por lo tanto significativo. El RIESGO RELATIVO estandarizado de Mantel-Haenzel es 0.92 IC (95%) = ( 0.15, 5.52).

### 4.4.4.3 *Timoma*

El efecto de la presencia de timoma ha sido ajustado por el género (mujer) y los resultados aparecen en la tabla 22.

**Tabla 20.** Efecto del tumor sobre la respuesta ajustando por sexo (mujer).

ESTRATO	Mujer	
GRUPO	Timoma	No Timoma
Buena Respuesta	6 ( 60.00%)	24 ( 92.31%)
Mala Respuesta	4 ( 40.00%)	2 ( 7.69%)

El p-valor (Chi-cuadrado) es **0.020**, que es por lo tanto significativo. El RIESGO RELATIVO es por **5.200** IC (95%) = ( 1.123, 24.080).

#### 4.4.4.4. *Edad*

Igualmente la edad ha sido analizada ajustándola según el género y los resultados se expresan en la tabla 23. El p-valor (Chi-cuadrado) estandarizado de Mantel-Haenzel es 0.519, no siendo significativo significativo. El RIESGO RELATIVO estandarizado de Mantel-Haenzel es 1.86 IC (95%) = ( 0.27, 12.83).

**Tabla 23.** Efecto de la edad sobre la respuesta ajustando por género

ESTRATO	Hombre		Mujer	
	Menores o iguales de 60 años	Mayores de 60 años	Menores o iguales de 60 años	Mayores de 60 años
Buena	8 ( 88.89%)	3 ( 60.00%)	28 ( 82.35%)	2 (100.00%)
Mala	1 ( 11.11%)	2 ( 40.00%)	6 ( 17.65%)	0 ( 0.00%)

#### 4.4.4.5 *Tiempo de evolución*

El tiempo de evolución se analizó ajustándolo a la no presencia de timoma, apreciándose los resultados del análisis en la tabla 24. El p-valor (Chi-cuadrado) es 0.258, que no es significativo. El RIESGO RELATIVO es 3.187 IC (95%) = ( 0.368, 27.577).

**Tabla 24.** Efecto del tiempo de evolución sobre la respuesta ajustado por No timoma.

ESTRATO	No Timoma	
GRUPO	Tº de evolución inferior o igual a 12 meses	Tº de evolución superior a 12 meses
Buena	13 ( 81.25%)	16 ( 94.12%)
Mala	3 ( 18.75%)	1 ( 5.88%)

#### **4.4.4.6 AC-antiRAch negativo**

La presencia de AC-antiRAch se analizó como variable de buena o mal respuesta a la timentomía ajustándola por la edad (tabla 25). El p-valor (Chi-cuadrado) estandarizado de Mantel-Haenzel es 0.474, que no es significativo. El RIESGO RELATIVO estandarizado de Mantel-Haenzel es 0.40 IC (95%) = ( 0.03, 5.41).

**Tabla 25.** Efecto de los AC-antiRAch sobre la respuesta ajustando por edad.

ESTRATO	Menores o iguales de 60 años		Mayores de 60 años	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
Buena	32 ( 82.05%)	3 (100.00%)	2 ( 66.67%)	3 ( 75.00%)
Mala	7 ( 17.95%)	0 ( 0.00%)	1 ( 33.33%)	1 ( 25.00%)

#### **4.4.4.7 Conclusiones**

A los 3 años la única variable que se muestra con significación estadística como factor de mal pronóstico tras la timentomía es la presencia de timoma (RR=5.2). La variables mujer y edad superior a los 60 años, que a los 6 meses eran factores de mal pronóstico, pasados tres años no se comportan como tales.



---

## 4.4.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

### 4.4.3.1 *Objetivo*

Estudiar de manera conjunta la relación entre las siguientes variables: género (hombre, mujer), timoma (si, no), edad ( $\leq 65$  años,  $> 65$  años), tiempo de evolución ( $\leq 12$  meses,  $> 12$  meses) y AC-antiRAch (+, -) y respuesta tras 6 meses (buena, mala). No se ha realizado el análisis a los tres años debido a que en el análisis ajustado solo una variable se mostraba con significación estadística como factor del mal pronóstico, por lo tanto el análisis multivariante no tendría ningún valor en este caso.

### 4.4.3.2 *Metodología estadística*

Se ha utilizado el análisis de la *devianza* asociado a los *modelos lineales generales*, utilizando la distribución de Poisson y como función de enlace la logarítmica, es decir, el análisis de modelos log-lineales. Mediante estos modelos se estudia la relación entre un conjunto de variables categóricas sin distinción de variable explicativa y respuesta. Esta distinción se realiza a posteriori mediante criterios clínicos.

Se ha utilizado una metodología por pasos en la que en cada paso se ha introducido aquel factor que producía un decremento mayor en la *devianza*.

### 4.4.3.3 *Resultados*

Se van introduciendo consecutivamente las variables hasta que se consigue una devianza cero (con dos decimales), para ello se han necesitado 6 pasos tal y como muestra la tabla 26 y posteriormente se introducen las 6 relaciones.

La fuerza de la asociación que encuentra el análisis log lineal se expresa en la ilustración 5 y el método que se ha utilizado para establecer el tamaño del efecto o fuerza de asociación se refleja en la tabla 27.

**Tabla 24.** Resultados de la metodología por pasos.

Paso	Relaciones	g.l.	Devianza	p-valor <sup>1</sup>
0	Ninguno, independencia mutua	12	12.21	-----
1	Edad-ACAC	11	6.30	0.0150
2	Edad-ACAC, Evolución-Timoma	10	4.99	0.2524
3	Edad-ACAC, Evolución-Timoma, Timoma-Respuesta	9	3.41	0.2091
4	Edad-ACAC, Evolución-Timoma, Timoma-Respuesta, Género-Timoma	8	1.20	0.1370
5	Edad-ACAC, Evolución-Timoma, Timoma-Respuesta, Género-Timoma, ACAC-respuesta	7	0.20	0.3172
6	Edad-ACAC, Evolución-Timoma, Timoma-Respuesta, Género-Timoma, ACAC-respuesta, Genero-respuesta	6	0.00	0.6583

**Tabla 25.** Fuerza de la asociación

Variable	G2 (M0/M1) <sup>2</sup>
Edad-Ac.antiRACH	3.62
Evolución-Tumor	2.50
Tumor-Respuesta	2.92
Sexo-Tumor	3.24
ACAC-respuesta	0.43
Sexo-respuesta	0.20

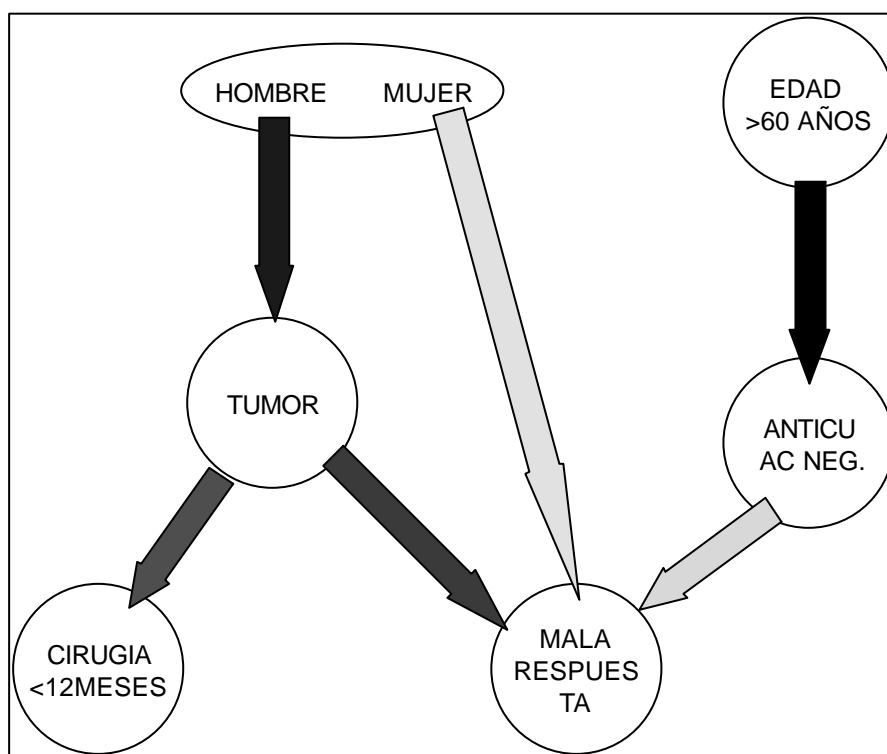
<sup>1</sup> P-valor asociado al la  $G^2(M_{actual}/M_{anterios})$ . Que en este caso siempre se distribuye, bajo hipótesis nula como una Chi-2 con un grado de libertad.

<sup>2</sup> Devianza del modelo sin la variable – devianza con la variable

---

En la ilustración 5 se describen las 6 relaciones que el análisis de modelos log-lineares ha establecido que existen. Las fechas con color gris recogen las relaciones más débiles y que podrían deberse al azar.

Así vemos que a los 6 meses la única variable que se relaciona con una fuerza de asociación mayor de 2 ( $G^2=2,92$ ) con la mala respuesta a la timectomía es la presencia de **timoma**. Igualmente se relacionan aunque de forma más débil, podría deberse al azar, el **género femenino y la ausencia de AC-antiRach** ( $G^2=0.20$  y  $G^2=0.43$  respectivamente). Entre si las variables con una asociación más fuerte son la edad mayor de 60 años con la ausencia de AC-antiRach ( $G^2=3.62$ ) y el ser hombre con la presencia de tumor ( $G^2=3.24$ ). Igualmente las variables tiempo de evolución de los síntomas antes de la operación se relaciona con la presencia de tumor ( $G^2=2.50$ ).



**Ilustración 5:** Resultados del análisis mediante modelo log-lineal.

---

## **5. DISCUSIÓN**

---

## 5.1 CONSIDERACIONES GENERALES Y METODOLOGÍA

Cuando se lleva a cabo un estudio sobre pacientes miasténicos es fácilmente reconocible la falta de universalización o estandarización en las clasificaciones, sistemas de estadificación y métodos de análisis de los procedimientos terapéuticos realizados en las diferentes series, hecho particularmente necesario para la realización de investigación terapéutica.

En 1997 la *Medical Scientific Advisory Board (MSAB) of the Myasthenia gravis Foundation of America (MGFA)* constituyó un comité con el objetivo de desarrollar estándares en la clasificación y medición de los resultados de los estudios de los pacientes miasténicos timectomizados<sup>243</sup>, lo que permitirá en un futuro la comparación de las diferentes opciones terapéuticas.

En la discusión hemos querido analizar los parámetros sobre los que se ha basado el estudio, posteriormente se ha considerado la eficacia del tratamiento y la influencia de los diferentes factores pronósticos comparando nuestros resultados con los publicados en diferentes series y con resultados de otros procedimientos terapéuticos diferentes. Por último consideramos las limitaciones inherentes a este estudio.

## 5.2 PARÁMETROS DEL ANÁLISIS.

Es obligado analizar los datos basales y demográficos de nuestra serie. Así vemos que la distribución en cuanto a género y edad no presenta variaciones respecto a los estándares<sup>67</sup>, siendo más frecuente en mujeres con un máximo de prevalencia entre los 20 y 40 años, mientras que en edades avanzadas (a partir de los 50) la prevalencia es mayor en los hombres.

Se operaron 9 pacientes (17,3%) con una edad superior a 60 años. El 55% de ellos presentaban alguna patología asociada y en el 50% no se hallaron AC-antiRAch. En 4 de los 9 pacientes la indicación se apoyo en la presencia de timomas y en todos los casos sin timoma la afectación clínica era generalizada. Dos de los

---

pacientes fallecieron en el postoperatorio, y el 71,4% presentaron una clara mejoría (categoría 1), uno de los pacientes estaba en remisión a los 6 y a los 3 años. Tan solo en 1 caso observamos progresión de la enfermedad

Así mismo se intervino un paciente de 16 años y un total de 5 pacientes con edad inferior a los 20 años.

#### **a. Estadio clínico**

Las indicaciones de timentomía en pacientes con formas generalizadas no son discutidas, sin embargo en las formas oculares no existe uniformidad de criterios.

En nuestra serie el 90,4% de los pacientes presentaban formas generalizadas. Tan solo 4 (7,7%) pacientes fueron intervenidos en estadio I, es decir con manifestaciones exclusivamente oculares y uno en estadio III. Con una muestra de tan solo 4 pacientes en estadio I y uno en estadio III no es factible realizar un análisis comparativo de la evolución de los pacientes que abarcando todos los diferentes estadios que sea concluyente, pero si creemos conveniente comentar los hallazgos.

Así de los pacientes intervenidos en estadio I el 67% a los 6 meses de la intervención presentaba mejoría (categoría 1), con un caso de remisión. Pero a los tres años 3 de los 4 pacientes volvían a presentar los mismos síntomas que antes de la intervención lo que obligó a reinstaurar la medicación a dosis similares. En dos de estos pacientes la indicación fue la presencia de un timoma, en los dos casos restantes uno de los pacientes rechazó someterse a tratamiento médico y el otro caso era un paciente joven (29 años) por lo tanto con probabilidad de desarrollar una afectación generalizada

El paciente intervenido en estadio III, con insuficiencia respiratoria aguda, que no había respondido a la plasmaféresis constituyo un error de indicación. La timentomía nunca debe ser considerado como una opción terapéutica de urgencia en una crisis miasténica.

---

### **a. Tiempo de evolución**

Vemos que el tiempo de evolución de los síntomas desde el diagnóstico de la enfermedad hasta que se realiza la timectomía está claramente asociado a la presencia de timoma, de forma que los pacientes con timoma son intervenidos más precozmente. En nuestra serie 5 pacientes con timoma se intervinieron transcurridos 12 meses del comienzo de los síntomas, en tres de ellos la TAC no sugirió la presencia de timoma y en los dos restantes la identificación de los síntomas y el diagnóstico de M.G se realizó tardíamente, por lo que habían transcurrido varios meses cuando fueron remitidos al servicio de neurología de nuestro centro.

### **b. Diagnóstico preoperatorio**

El diagnóstico de MG. Se basó en los hallazgos clínicos, los hallazgos de la exploración, el test de Tensilon® y los resultados de las pruebas inmunológicas, electrofisiológicas y de imagen.

Tal y como han descrito Seybold<sup>244</sup> y Kagotani<sup>245</sup> los niveles de AC-antiRAch no decrecen inmediatamente tras la timectomía, además este descenso se produce paulatinamente y tras varios años después de realizarse la timectomía. Basándonos en ello, todos aquellos pacientes que fueron intervenidos antes de 1985, momento en que se comenzó a realizar la determinación de AC-antiRAch en el Hospital San Pau fueron considerados seropositivos si durante el control postoperatorio presentaban una determinación positiva. De estos los 12 pacientes, 10 presentaron AC-antiRAch positivos, en 1 la determinación fue negativa y en otro paciente no se realizó porque al estar en remisión a los tres años de la intervención (1974) no siguió más revisiones. En el 84,3% de los pacientes la determinación fue positiva, es similar al porcentaje publicado en otras series que oscila entre el 76% y 96%<sup>78, 87, 174</sup>.

Al tratarse de una serie histórica es difícil que todas las pruebas llevadas a cabo durante el periodo de estudio sean homogéneas. Sin embargo en todos los pacientes se realizaron pruebas electromiográficas: en 40 (76.9%) de ellos los hallazgos fueron compatibles con MG, en 3 (5,8%) fueron dudosos y en 9 (17,3%)

---

negativos . La EFS es la prueba electromiográfica más sensible para el diagnóstico de MG alcanzando una positividad en el 86% de los pacientes miasténicos, pero no es específica de las enfermedades de la unión neuromuscular pudiendo patológica en neuropatía y miopatías<sup>246</sup>.

Por debajo de la edad de 20 años con frecuencia los pacientes con MG. presentan una glándula tímica agrandada que dificulta la diferenciación con un timoma mediante las técnicas de imagen utilizadas habitualmente (TAC). Igualmente en los pacientes entre los 20 y los 45 años, el timo suele estar irregularmente sustituido por grasa lo que ocasiona que la detección de timomas sea igualmente más difícil. En nuestra serie la TAC sospechó la presencia de timomas en el 50% de los pacientes, presentando una sensibilidad del 83.3% y una especificidad del 67,7%. De los 10 pacientes con FP, 8 presentaban hiperplasia linfoide y los dos restantes tenían 23 y 29 años respectivamente. Batra<sup>247</sup> encuentra que los hallazgos de la TAC predijeron correctamente la presencia de timoma en el 81% de los casos, sin embargo solo alcanzó en 91% para predecir la ausencia de timomas. La especificidad de la TAC se cifra en torno al 89%. La resonancia magnética nuclear (RMN) no es superior a la TAC en cuando a la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de timoma, pero tiene mayor capacidad que la TAC para determinar el grado de invasión del tumor<sup>247</sup>.

### **c. Enfermedades asociadas**

En la serie de Oosterhuis<sup>251</sup> el 25% de los pacientes asociaban enfermedades autoinmunes, prevalencia superior a la encontrada en nuestra serie que se cifra en torno al 9,6%. Destacar que todos los pacientes que presentaban enfermedades autoinmunes eran mujeres.

Todos los pacientes con enfermedades autoinmune asociadas han presentado una buena evolución tras la timectomía.



---

#### **d. Tratamiento médico preoperatorio**

En el momento de la intervención el 98% de los pacientes seguía algún tratamiento médico para el control de la MG, el 88,5 % recibía tratamiento con anticolinesterásicos y el 67,3% con corticoides.

La plasmaféresis y el tratamiento con inmunoglobulinas sólo se realizó en 2 pacientes con crisis respiratoria aguda (estadio III). Hubo una respuesta satisfactoria con la administración de inmunoglobulinas intravenosa en el paciente en estadio III, cediendo el cuadro respiratorio agudo, lo que permitió que fuera intervenido en un estadio IIB. Sin embargo la plasmaféresis no fue efectiva en el otro paciente en estadio III, que fue intervenido falleciendo en el postoperatorio (menos de 30 días) de las complicaciones derivadas de la ventilación mecánica prolongada.

#### **e. Complicaciones postoperatorias**

La mortalidad perioperatoria de los pacientes timectomizados antes de los años 70 se cifraba en torno al 5 y el 15%, sin embargo en las series publicadas con posterioridad la mortalidad ha ido progresivamente disminuyendo hasta encontrarse en la actualidad entre 0 al 3 %<sup>128, 217, 223, 56</sup>. En nuestra serie alcanza el 3,8%, sin embargo hay que tener en cuenta que uno de los pacientes fue intervenido durante una crisis respiratoria aguda que no había respondido al tratamiento médico y que dada la mala evolución se indicó erróneamente una timectomía, permaneciendo el paciente tras la intervención en insuficiencia respiratoria, falleciendo el paciente de las complicaciones derivadas de la misma. Si excluimos a este paciente, solo falleció un paciente como consecuencia de una mediastinitis, por lo que la mortalidad derivada de la intervención es del 1,9%. La mortalidad de la timectomía contrasta con la mortalidad encontrada por Oosterhuis en 1989 en los pacientes miasténicos no tratados que alcanza el 25%, en la mayoría de las ocasiones durante los primeros 7 años de la enfermedad<sup>251</sup>.

Los datos acumulados de las series presentadas<sup>128, 217, 223, 56</sup> revelan que entre el 0 y el 3% de los pacientes precisaron de intubación mecánica prolongada por debilidad respiratoria. Todos nuestros pacientes, excepto el paciente en estadio III, fueron extubados en el postoperatorio inmediato pasando a la unidad de

recuperación quirúrgica, no precisando en ningún caso reintubación por aparición de síntomas miasténicos e insuficiencia respiratoria aguda. La revisión de 11 estudios publicados<sup>252</sup> revela unas morbilidades que se cifra en un 6% de insuficiencias respiratorias por crisis miasténicas, complicaciones infecciosas en el 11% y un 2% de lesiones nerviosas permanentes.

**Tabla 27. Complicaciones postoperatorias.**

	Nº de pacientes
<b>Mortalidad</b>	<b>2 (3,8%)</b>
<b>Morbilidad</b>	<b>9 (17,3%)</b>
Neumonía	3
Parálisis frénica unilateral	2
Infección de la herida	3
Dehiscencia sutura esternal	2

En nuestra serie el 17,3% de los pacientes presentaron complicaciones postoperatorias. El 5,7% (3 pacientes) tuvieron infección de la herida quirúrgica, que en dos de ellos provocó una dehiscencia de la sutura esternal. Los dos pacientes con parálisis frénica unilateral presentaban timomas. En un caso infiltraba órganos adyacentes que obligó a resección en bloque incluyendo el nervio frénico, y el otro paciente era un timoma estadio I, lesionándose en esta ocasión el nervio frénico de forma iatrogénica lo que produjo una paresia sin repercusión funcional importante. Los tres casos de neumonía intrahospitalaria, respondieron adecuadamente a la antibioterapia intravenosa y fisioterapia respiratoria no presentando complicaciones asociadas. En nuestra casuística tan solo un paciente tuvo una complicación mayor, que fue una Infección de la herida quirúrgica con progresión de la misma complicándose con una mediastinitis que provocó en última instancia el fallecimiento del paciente. (tabla 27)

La mediana de edad de los pacientes con complicaciones era de 55 años, superior a la mediana de la serie. De los 9 pacientes que presentaron

---

complicaciones postoperatorias 6 (66,7%) recibían tratamiento preoperatorio con corticoides, 4 (44,4%) eran mayores de 60 años y 3 (33,3%) presentaban patología mayor. El porcentaje de pacientes que recibía tratamiento con corticoides se sitúa en el 67%, un porcentaje muy similar al que presentan los pacientes que desarrollaron complicaciones. Todos los enfermos que presentaron complicaciones infecciosas recibían tratamiento con corticoides. El 5,7% de los pacientes presentaron infección de la herida quirúrgica. Los dos pacientes fallecidos eran mayores de 60 años y presentaban enfermedades mayores asociadas.

En nuestra serie la tasa de mortalidad durante el seguimiento debida a complicaciones de la MG fue nula, en comparación con las tasas de otras series que oscilan entre el 3,8% en los pacientes sin timoma, hasta el 14,5% en los pacientes con timoma<sup>239</sup>. Igualmente en ningún paciente con timoma y MG se evidenció recidiva tumoral, mientras que en otras series oscilan el 3,6%<sup>239</sup>.

#### **f. Anatomía patológica.**

Si comparamos los resultados de los análisis de las piezas quirúrgicas de los pacientes miasténicos intervenidos en nuestro centro, apreciamos que el porcentaje de timomas en nuestra serie (36,5%) es superior a la media que se cifra en torno al 10 y 15%<sup>248</sup> en las series americanas y algo más elevada en las series europeas. En España, Ponseti<sup>239</sup> con la serie más extensa encuentra una prevalencia de timomas en torno al 24%.

Masoka<sup>208</sup> publica su serie de 375 pacientes timectomizados por MG. con una prevalencia de timomas en torno al 31%. Al igual que en nuestra serie los pacientes con timoma presentaban una distribución por edad superior con respecto al grupo sin timoma, 45 y 52 años de media respectivamente, siendo la distribución por género equivalente entre el grupo con timoma y el grupo sin timoma también en las dos series. Así vemos que aunque nuestra muestra es significativamente menor a la presentada por Masaoka, su distribución en los casos con timoma es similar.

En Enero de 1998 se había intervenido en nuestro centro 31 pacientes con timoma, de los cuales 19 habían desarrollado síntomas miasténicos, lo que supone

---

que el 61,3 % de los timomas intervenidos se asociaban a miastenia gravis. La prevalencia de timomas que asocian miastenia gravis se cifra en torno al 30-40%<sup>248</sup>, sin embargo puede alcanzar hasta el 80% dependiendo de si las estadísticas provienen de servicios dedicados a la patología neuromuscular o a servicios de cirugía torácica<sup>239</sup>. Esto explicaría en parte por qué en nuestra serie de pacientes miasténicos timectomizados la prevalencia de timomas es mayor.

Por otro lado los timomas se asocian con el desarrollo de la MG. en edades avanzadas y con el género masculino<sup>248</sup>. En nuestra serie el 82,7 % de los pacientes tenían una edad inferior o igual a los 60 años, con una edad media de 42 años y 30,8% de los pacientes eran varones, no existiendo diferencias con respecto a los estándares.

Aunque existen diferentes clasificaciones de los timomas<sup>249</sup>, todas ellas controvertidas, hemos preferido aplicar la clasificación de Masaoka<sup>250</sup> basada en el grado de invasión. Numerosos estudios están de acuerdo en que el factor pronóstico más importante es la presencia de invasión de la cápsula y el tejido graso adyacente, ya que existen evidencias de que el grado de invasión se relaciona con el incremento del riesgo de recurrencia y con la supervivencia.

## 5.3 ANÁLISIS DE LA EFICACIA

### a. Metodología

La determinación de los resultados de la timectomía a largo plazo en los pacientes miasténicos es difícil. La historia natural de la enfermedad es tan variable y sus determinantes tan desconocidos que es complicado describir los resultados con precisión y objetividad. Igualmente la falta de unanimidad en la metodología al analizar los resultados de la timectomía hace en ocasiones difícil la comparación de las diferentes series, de ahí que el Comité Científico de la fundación Americana de la Miastenia Gravis (MGFA) publicara el año 2000 una serie de recomendaciones con el fin de estandarizar la valoración de los diferentes procedimientos<sup>243</sup>.

---

Probablemente el uso de la “*MGFA postintervention status*” en las investigaciones futuras, minimizará las dificultades y la falta de consenso sobre el efecto real de la timectomía.

En nuestro estudio para valorar la situación del paciente y por tanto evaluar la eficacia de la intervención hemos utilizado una modificación de la clasificación de Oosterhuis<sup>240, 251</sup> que en 1989 presento un trabajo en el que analizaba la evolución natural de la enfermedad.

## b. Remisión y paliación.

Con frecuencia los autores no usan una definición estandarizada de remisión. La mayoría la definen como la ausencia de síntomas o signos miasténicos pero no describen en todos los casos el periodo mínimo necesario que se debe mantener el paciente sin síntomas y sin medicación para que sea considerado en remisión. Nos encontramos con estudios como la cohorte descrita por Henson y Simpson<sup>252</sup> que definen remisión como la capacidad de mantener una actividad diaria laboral normal, mientras que otros investigadores como Ponseti, Beghi, Mantengazza y Evoli<sup>252</sup> clasifican a los pacientes en remisión cuando permaneces libres de síntomas sin medicación al menos un año.

Oosterhuis<sup>251</sup> realizó un análisis de la evolución natural de la enfermedad en 62 pacientes con una media de seguimiento de 21 años y encuentra que la enfermedad desarrolla su máxima intensidad en los primeros siete años y tan sólo el 15% muestran los peores estadios tras este periodo. Así mismo el 25% de los pacientes fallecieron, principalmente durante este periodo y hasta el 15% de los pacientes puede alcanzar una remisión completa y estable de los síntomas de forma espontánea. Sin embargo aunque una remisión clínica puede ocurrir de forma espontánea durante los primeros años de la enfermedad, en los casos de afectación generalizada esta remisión suele durar pocos meses<sup>196</sup>.

---

Hasta la actualidad no se ha realizado ningún estudio prospectivo aleatorizado que compare los resultados del tratamiento médico con la timentomía, pero con la excepción de las cohortes presentadas por Evoli, Werneck y Grob, los pacientes timentomizados presentan mejores resultados alcanzando un porcentaje de remisión de los síntomas sin medicación y de mejoría superior al observado en los pacientes no timentomizados<sup>252</sup> (tabla 28 ). Cuando analizamos estas series, vemos que Werneck<sup>253</sup> en su estudio indica la timentomía cuando el tratamiento médico no consigue un adecuado control de los síntomas, pero de esta forma selecciona para la timentomía a los peores casos. Así vemos que el grupo de pacientes no timentomizados recibe, en menor porcentaje que los pacientes timentomizados, tratamiento con corticoides y que los inmunosupresores y la plasmaféresis sólo han sido utilizados en los pacientes que posteriormente fueron timentomizados, lo que indica una mayor dificultad en el manejo clínico de este grupo con afectaciones más severas de la enfermedad. Esta diferencia podría haber infravalorado los beneficios de la timentomía ya que los pacientes con MG severa presentan peor pronóstico que los casos más leves.<sup>252</sup> Y el trabajo presentado por Grob no aporta la suficiente información sobre las características de los pacientes que permita especular sobre las razones de sus diferentes resultados.

Por otro lado ningún estudio ha descrito una asociación negativa entre la evolución de la MG y la timentomía. Ante la falta de estudios aleatorizados Gronseth y Barohn<sup>252</sup> publican en el año 2000 una revisión ajustada de los estudios con evidencia Clase II (controlados pero no aleatorizados) publicados entre 1958 y 1998, con la intención de describir los efectos terapéuticos de la timentomía en el tratamiento de la MG. y compararlos con los resultados obtenidos en los pacientes no timentomizados. Encuentran que, usando el porcentaje medio de los resultados como método de estimación del beneficio, los pacientes miasténicos sometidos a timentomía alcanzan el doble porcentaje de remisión completa sin medicación y de mejora que los pacientes con tratamiento médico. Así encontramos diferentes series que presentan porcentajes de remisión, como el estudio de Limberg<sup>146</sup> obtiene hasta un 53% de remisión tras la realización de timentomía transesternal extendida.

**Tabla 3.** Comparación resultados de remisión en pacientes timentomizados y no timentomizados

Autor y año	Remisión	
	No timentomizados	timentomizados
Beekman <sup>254</sup> 1997	25 %	35 %
Werneck <sup>253</sup> 1996	50 %	25 %
Evoli <sup>255</sup> 1996	7,7%	7,7%
Beghi <sup>256</sup> 1991	8 %	17%
Mantegazza <sup>257</sup> 1990	6.1%	13%
Donaldson <sup>258</sup> 1990	8.8%	26%
Papatestas <sup>52</sup> 1987	14%	22%
Grob <sup>163</sup> 1987	11%	7.7%
Scadding <sup>259</sup> 1985	11%	25%
Rodriguez <sup>260</sup> 1983	34%	48%
Buckingham <sup>49</sup> 1976	7,5%	34%
Emerlk and Strulska <sup>261</sup> 1974	9.3%	23%

En nuestra serie vemos que a los 6 meses el 72 % de los pacientes presentaban una clara mejoría (categoría 1), de ellos el 28% estaban en remisión, es decir libres de síntomas y de medicación. Este porcentaje de mejoría asciende al 82 % a los tres años, con un porcentaje de remisión del 34%, también superior al que observado los 6 meses. Llama la atención que esta mejoría en el seguimiento a los tres años, se produce porque pacientes que tras la timentomía a los 6 meses seguían necesitando para controlar sus síntomas la misma medicación que antes de la intervención (grupo III), muestran de forma progresiva una mejoría que los hace ser incluidos en la categoría 1. Sin embargo mientras que a los 6 meses tan solo un (2%) paciente había mostrado un empeoramiento de la MG, a los 3 años asciende a 3 pacientes (6%). Hemos apreciado que durante el seguimiento, media de 8 años (DE 5,2 años), hay ciertos pacientes en los que la timentomía parece no controlar la aparición de reagudizaciones. Así de los cuatro pacientes que a los 6 meses o a los tres años presentaban empeoramiento de los síntomas

---

dos volvieron a presentar una nueva reagudización en ambos casos a los 10 años de la intervención que precisó tratamiento con inmunoglobulinas. Así mismo hubo dos pacientes del grupo II y dos del grupo III que a los 4 años y a los 10 años respectivamente presentaron reagudización de los síntomas que obligo a aumentar la medicación. En todos los casos eran pacientes que presentaban un timoma asociado. La mayor tendencia a las recaídas de los pacientes miasténicos con timoma también se ha apreciado en otras publicaciones<sup>239</sup>. Sin embargo Roth<sup>266</sup> en un estudio reciente con una media de seguimiento de 13 años, aprecia que los resultados a corto plazo de los pacientes timectomizados por vía transesternal tienden a empeorar con el tiempo. Estos hallazgos precisarán de confirmación por otros autores.

Si comparamos los resultados de la timectomía a los 6 meses y a los tres años con los obtenidos en otros trabajos publicados, Masaoka<sup>208</sup> encuentra en su serie de 89 pacientes miasténicos con timoma un índice de remisión de 17,5% y de paliación de 68,8%, que aumenta a los tres años a un 32,4% y un 76,5% respectivamente. Observa también que es a los tres años cuando se obtiene el pico o máximo índice de remisión, sin embargo el porcentaje de paliación alcanza el máximo valor a los 20 años de seguimiento. En los 286 pacientes miasténicos sin timoma asociado, Masaoka encuentra un índice de remisión del 15,9% a los 6 meses y de paliación del 79,5%, ascendiendo a los tres años al 36,9% y al 91,6% a los tres años. El índice de remisión presenta un progresivo incremento hasta alcanzar el pico máximo a los 15 años con un 67,2%. Masaoka y cols. consideran pacientes en remisión aquellos que permanecen asintomáticos sin medicación, sin embargo no define la “estabilidad” de la remisión es decir durante cuánto tiempo han permanecido asintomáticos y cuando recibieron tratamiento por última vez. El índice de paliación lo calcula sumando los pacientes en remisión y los pacientes que tras la timectomía presentan un incremento de su actividad precisando para ellos menos medicación, y este valor lo divide por el número total de pacientes.

Para estudiar la evolución de los síntomas miasténicos tras la timectomía quisimos intencionadamente hacer el corte a los 6 meses y a los tres años. En algunos estudios críticos con la timectomía justifican los buenos resultados obtenidos tras la cirugía por la tendencia natural de la enfermedad



---

a presentar a largo plazo remisiones espontáneas. Si fuera así un análisis de los posibles beneficios de la timectomía a corto plazo no evidenciaría una mejora de los síntomas de la enfermedad sin embargo en nuestro estudio, así como en otros, ya a los 6 meses se observa claramente una evolución favorable de los síntomas. Igualmente para evaluar la evolución a medio plazo, teniendo en cuenta que la media de seguimiento en nuestra serie es de 8 años, y al hilo de los hallazgos de Masaoka anteriormente mencionados, decidimos realizar el corte a los 3 años, pico máximo de incidencia de remisión tras la timectomía en los pacientes con timoma asociado. Dado que la prevalencia de tumores en nuestra serie es ligeramente superior a la media.

Ponseti<sup>239</sup> en su serie de 257 pacientes miasténicos sin timoma intervenidos por vía transesternal encuentra un porcentaje de remisiones del 59,1% para una media de seguimiento de 13 años. Sin embargo este porcentaje disminuye cuando analiza los resultados de la timectomía en 83 pacientes con timoma, en los que el porcentaje de remisión alcanza el 19,3%, con un porcentaje de paliación (asintomáticos con pequeñas dosis de corticoides o azatriopina) del 51,8%. En nuestra serie a los 6 meses el 64,5% de los pacientes timectomizados con timoma presentaban una buena evolución (categoría 1) con un porcentaje de remisiones que alcanzaba el 23,5%. A los 3 años la prevalencia de casos con buena evolución asciende hasta el 79,6%, mientras que el porcentaje de remisiones permanece estable. Al igual que en otros estudios la prevalencia de remisiones en los pacientes con timoma es inferior a los pacientes miasténicos sin timoma, que en nuestro estudio alcanzan una índice de remisiones de del 30,5% y 39,4% a los 6 meses y tres años respectivamente, con un índice acumulado de paliación (categoría I) del 81,8% y 87,9% a los 6 meses y 3 años respectivamente.

En la serie presentada por Ponseti <sup>239</sup> destaca que el 60% de los pacientes sin timoma fueron intervenidos con un tiempo de evolución de la enfermedad inferior a un año, dado que son partidarios de una vez estabilizado el pacientes intervenir precozmente, en nuestra serie el 47% de los pacientes sin timoma fue intervenido con un tiempo de evolución de los síntomas igual o inferior a un año.

En la tabla 29 quedan reflejados los resultados obtenidos tras la realización de timentomía transesternal extendida para el tratamiento de los pacientes miasténicos de las diferentes series publicadas desde 1987. Destaca, que aunque la comparación cruda de los resultados obtenidos es difícil debido a la falta de unanimidad de criterios, el porcentaje de remisiones en los pacientes sin timoma es superior a los obtenidos en las series que incluían pacientes con timoma. Hecho que también se confirma en nuestra serie.

**Tabla 29.** Resultados de la timentomía transesternal.

	<b>Nº pacientes</b>	<b>%Remisión</b>	<b>%Paliación</b>
Olanow <sup>267</sup> 1987	55 (nT)	64%	
Evoli <sup>255</sup> 1988	247		62% (nT) 40% (T)
Huang <sup>262</sup> 1988	74 (nT)	46%	
Hatton <sup>221</sup> 1989	52 (nT)	26,9%	
Mulder <sup>263</sup> 1989	333 (nT+T)	36%	
Lindberg <sup>146</sup> 1992	86 (nT+T)	53%	
Nussbaum <sup>224</sup> 1992	48 (nT)	42%	
Marano <sup>264</sup> 1993	46 (nT+T)	20,8%	
Frist <sup>270</sup> 1994	42 (nT)	33%	
Ponseti <sup>239</sup> 1995	257 (nT) 86 (T)	59,1% 19,3%	
Masaoka <sup>208</sup> 1996	286 (nT) 89 (T)	67,2% 32,4%	
Scott <sup>265</sup> 1999	100 (nT+T)		78%
Tsuchida <sup>274</sup> 1999	94 (nT+T)	30,8%	
Nieto <sup>275</sup> 1999	61 (nT+T)	46%	
Budde <sup>269</sup> 2001	100 (nT+T)	21%	75%
Roth <sup>266</sup> 2002	26 (nT)	26%	56%
Nuestra serie	52 (T+nT)	34% 23,5% (T) 39,4% (nT)	

(-nT: No timoma, T: timoma)

---

## c. Factores pronósticos

Una vez analizados los resultados obtenidos, el objetivo del trabajo es determinar si existen determinantes o variables que puedan influir en la buena o mala evolución de la miastenia tras la realización de la timectomía, y una vez identificadas conocer o cuantificar la relación con el pronóstico a corto y medio plazo que mantienen.

En el análisis bivariante no hallamos variables que con significación estadística (IC 95%) se relacionaran con la mala evolución de la enfermedad tras la timectomía ni a los 6 meses ni a los 3 años. Sin embargo sí apreciamos ciertas tendencias que aunque no podemos asegurar no se deban simplemente al azar, sí que aparecen como significativas en otras series y además nos orientaron en la realización de análisis ajustado.

Así las mujeres tienen cuatro veces más riesgo de presentar una mala evolución (categoría 2) a los 6 meses ( $p= 0.082$ ), los pacientes con timoma presentan el doble de riesgo de mala respuesta a la timectomía (RR= 1,94 a los 6 meses y RR= 2,43 a los 3 años) y por último los pacientes mayores de 60 años a los 6 meses presentan el doble de malas respuestas que los menores de 60 años en el mismo periodo de tiempo. El único resultado con significación estadística obtenido ( $p=0.003$ ) fue que los pacientes que no estaban recibiendo tratamiento con anticolinesterásicos presentaban una peor evolución tras la timectomía a los tres años. Sin embargo hemos de tener en cuenta que la muestra es pequeña y que tan solo 6 pacientes no recibían tratamiento con anticolinesterásicos, por lo que la aparición de un vector confusor (como la existencia de timoma asociado, la edad...) podría alterar el resultado. Así se comprobó al hacer el análisis ajustado, cuyo objetivo es precisamente evitar el sesgo que producen las relaciones existentes entre las diferentes variables.

### A. Edad.

Aunque la timectomía ha sido aceptada como una adecuada opción terapéutica para los pacientes con MG., no está claro si al seleccionar a los candidatos para la timectomía debería existir un límite superior de

---

edad. Si tenemos en cuenta que con los años el timo sufre una involución e infiltración grasa, debemos razonablemente pensar que la timectomía en estos pacientes no obtendrá los efectos terapéuticos deseados, sin embargo la timectomía ha conseguido una importante mejoría clínica de la MG incluso en pacientes con involución tímica<sup>267</sup>.

Múltiples estudios han evaluado la edad como factor pronóstico de los resultados de la timectomía en los pacientes miasténicos. El estudio llevado a cabo por Masaoka<sup>250</sup> y col. encontraron que los pacientes jóvenes presentaban una mejor evolución tras la timectomía. Así los resultados en el grupo de los pacientes sin timoma fueron mejores cuando el paciente era intervenido con una edad inferior o igual a los 34 años, cuando se analizaba su estado a los 6 meses, 1, 3 y 5 años, no existiendo estas diferencias a partir de los 10 años. En los pacientes con timoma se observó una tendencia similar pero sin diferencias estadísticamente significativas. Estos hallazgos han sido corroborados en otros estudios, como los llevados a cabo por Venuta<sup>268</sup>, Budde<sup>269</sup> y Frist<sup>270</sup>.

En nuestra serie de 52 pacientes la edad superior a 60 años se mostraba en el análisis bivalente inicial como un signo de mal pronóstico, de tal forma que los pacientes mayores de 60 años a los 6 meses (RR=2.05) y a los tres años (RR=1,76) presentan el doble de malas respuestas que los menores de 60 años en el mismo periodo de tiempo, aunque estos hallazgos no presentaban significación estadística. Al realizar el análisis ajustado de la variable edad, el género se comportaba como factor confusor así que el ajuste se hizo por esta variable, encontrando que con significación estadística (p-valor=0.011) los pacientes mayores de 60 años tienen peor respuesta tras la timectomía con un RR de 5.06. a los 6 meses. A los 3 años sin embargo apreciamos una tendencia a que este riesgo disminuya pasando a ser de 1.86, aunque estos hallazgos no son estadísticamente significativos. Estos resultados seguirían la línea de los obtenidos por Masaoka, en los que la edad se comporta como factor pronóstico inicialmente, pero a largo plazo la edad no se comporta como factor pronóstico. Aunque la comparación con otras series es difícil ya que el corte de edad varía

---

sensiblemente de unas a otras. Sin embargo estos hallazgos no son compartidos por otros autores como Jaretski<sup>243</sup>, Papatestas<sup>53</sup>, Buckinhan<sup>242</sup> y Ponseti<sup>239</sup> que han demostrado que en sus series la edad no se ha comportado como factor pronóstico. Estas diferencias son explicadas por algunos autores por la tendencia natural de la enfermedad en los pacientes más jóvenes a presentar remisiones espontáneas.

El papel de la timectomía en los pacientes mayores está cobrando progresivamente más importancia debido a que la prevalencia de MG en pacientes mayores de 50 años sin evidencia de timoma está aumentando<sup>271</sup>, probablemente como resultado de los avances en el diagnóstico médico y del envejecimiento de la población. En la actualidad los pacientes mayores de 60 años constituyen entre el 36% y 59% de los pacientes miasténicos<sup>272</sup>. En estos casos el tratamiento de la MG está sujeto a controversia ya que el efecto de los anticolinesterásicos es con frecuencia temporal, la inmunosupresión a largo plazo provoca efectos secundarios indeseables y la plasmaféresis igualmente asocia un mayor porcentaje de complicaciones. Aunque no existe ningún estudio prospectivo aleatorizado que evalúe las diferencias entre el tratamiento médico y la timectomía en pacientes mayores de 60 años, recientemente Abt<sup>273</sup> y Tsuchida<sup>274</sup> han publicado los resultados obtenidos tras la timectomía transesternal extendida y transcervical en pacientes mayores de 55 o 60 años obteniendo en ambos casos una incidencia de paliación que no difiere de los hallados en los grupos más jóvenes. Así entre el 75% y el 89,4% de los pacientes mayores de 55 años presentaban una mejoría de los síntomas tras la intervención. En ambos casos el grupo de más edad presentaba una necesidad mayor de soporte ventilatorio y por lo tanto una estancia en Cuidados Intensivos más prolongada, pero sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las complicaciones pulmonares. Sin embargo el porcentaje de remisiones completas (libres de medicación) es menor en el grupo de mayor edad, cifrándose en torno a un 8% y a un 10,7%. Probablemente debido en el grupo de Tsuchida a la necesidad de mantener bajas dosis de corticoides de forma prolongada en el postoperatorio. En el grupo de Art el porcentaje de remisión es también menor al obtenido en otras series, aunque no existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de mayor y

---

menor edad, probablemente porque el seguimiento es de 2 años. Con un seguimiento mayor probablemente alcanzaría estándares, porque es conocido que el porcentaje de remisiones aumenta con el paso de tiempo. En ambos casos los autores llegan a la conclusión de que la timectomía en los pacientes mayores es eficaz y segura, y los beneficios obtenidos a largo plazo superan la mayor morbilidad postoperatoria asociada a este procedimiento en los pacientes de más edad.

En nuestra serie los hallazgos de aumento de riesgo de mala evolución a los 6 meses en los pacientes mayores de 60 años podrían estar en relación con una mayor tendencia inicial a mantener las mismas dosis de corticoides, en línea a los resultados obtenidos por Tsuchida. Sin embargo a los tres años la edad no se comporta en nuestra serie como un factor de riesgo. Por ello estamos de acuerdo con la mayoría de las publicaciones en que la edad como única variable, no contraindica la realización de la timectomía, ya que los resultados obtenidos no difieren de los del grupo de menor edad y las complicaciones aunque aparecen en mayor porcentaje (en nuestra serie el 22% en los pacientes mayores de 60 años frente al 11% menores de 60 años) en la mayoría de los casos no son complicaciones mayores. Estas complicaciones tampoco son peores a las asociadas a un progresión de la enfermedad y a la necesidad de dosis terapéuticas de inmunomoduladores elevadas para conseguir un control adecuado de la enfermedad.

Consideramos razonable contemplar la timectomía en los pacientes mayores como parte de arsenal terapéutico en asociación con el tratamiento médico ya que esta estrategia conduce a estos pacientes una mayor oportunidad de obtener una remisión o paliación de sus síntomas.

#### **B. Género:**

Cuando el género es evaluado como factor pronóstico aparecen asociaciones dispares, así mientras algunos estudios<sup>275,270</sup> han encontrado cierta tendencia a un pronóstico más favorable en la mujeres,

---

en la mayoría de los estudios <sup>239, 250, 242, 241</sup> el género no se comporta como un factor de pronóstico tras la timectomía.

En nuestra serie el análisis bivalente revela que a los 6 meses de la intervención las mujeres parecían tener un RR de mala evolución cuatro veces mayor que los hombres. Sin embargo era llamativo que los hombres estaban basalmente asociados a otras dos variables, la edad superior a 60 años y la presencia de timoma, variables que en otros estudios se asociaban a mal pronóstico. Es decir que el RR de ser mujer en realidad podría ser mucho mayor. Por eso hicimos un análisis ajustado por la edad, apreciando que con significación estadística ( $p=0.0017$ ) las mujeres presentaban un RR de 11,59, es decir tenían casi 12 veces más probabilidades de mala evolución a los 6 meses. Sin embargo cuando realizamos este mismo análisis a los tres años el género no se comporta como un factor de mal pronóstico, así hallamos que el RR es de aproximadamente 1, no siendo estadísticamente significativo para un IC del 95%. Por tanto podemos resumir que aunque las mujeres a los 6 meses de la intervención parece que presentan una evolución peor que los hombres, a los 3 años hombres y mujeres presentan una evolución similar. Hay que tener en cuenta que en el análisis multivariante no aparece esta relación, algo que debemos tener en cuenta en una enfermedad tan compleja como la MG y con resultados tan dispares según las series publicadas. Si hubiéramos encontrado estos mismos resultados en el análisis multivariante podríamos corroborar o validar los resultados del análisis ajustado.

### **C. Estadio clínico de Osserman:**

Como ya se ha mencionado anteriormente, los pacientes miasténicos en estadios más avanzados (clasificación de Osserman IIB, III y IV) presentan peor pronóstico cuando se comparan con los pacientes en estadios más leves. Sin embargo los pacientes con MG severa a los que se les practica una timectomía presentan unos índices de remisión y paliación superiores a los de los pacientes sometidos a tratamiento médico únicamente<sup>252</sup>. Así las cohortes descritas por Mantegazza,

---

Papatestas, Rodríguez y Perlo encuentran que el índice relativo en los pacientes timentomizados con MG severa tiene un incremento medio del 54% con respecto al índice del resto de la cohorte completa, y que estos pacientes tienen 3,7 más posibilidades de alcanzar remisión de los síntomas que los pacientes no timentomizados<sup>252</sup>. Sin embargo en los grupos con formas leves de la enfermedad no se ha obtenido una diferencia significativa con respecto a los índices basales.

En nuestra serie el 94,5% de los pacientes presentaban síntomas miasténicos generalizados ( grupos IIA y IIB de Osserman) lo que no nos ha permitido realizar un análisis comparativo de los resultados obtenidos tras la timentomía dependiendo de la severidad de la enfermedad. Nos encontramos con solo cuatro pacientes en estadio I y un paciente en estadio III, lo que no nos permite un análisis completo. Por lo tanto solo hemos realizado un análisis comparativo entre los pacientes en estadio IIA y IIB. Encontramos que el 23,8% de los pacientes en estadio IIA y el 24.0% de los pacientes en estadio IIB presentaban mala evolución a los 6 meses, porcentaje que disminuye al 14,3% y al 16% respectivamente a los 3 años, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre la evolución de los pacientes en estadio IIA y IIB. Aunque con una muestra de cuatro pacientes en estadio I no se puede llegar a conclusiones que no se deban puramente al azar o a existencia de factores confusores, llama la atención en nuestra serie que tres de los pacientes en estadio I que a los 6 meses presentaban una evolución favorable de los síntomas, a los tres años precisaban la misma medicación que antes de la intervención para controlar sus síntomas (grupo III) lo que supone una mala respuesta a la timentomía. Hay que tener en cuenta que los tres pacientes presentaban un tímoma asociado, variable que en nuestra serie se asocia a un pronóstico más desfavorable.

Por el contrario Masaoka<sup>208</sup> no encuentra relación entre el estadio y el pronóstico de la enfermedad, obteniendo los mismos índices de remisión en los pacientes en estadio I, IIA y IIB. Existen múltiples controversias en el uso de la timentomía en pacientes miasténicos cuyas manifestaciones sean oculares puras. Un tema interesante y aún no resuelto es cómo el



---

tratamiento médico o la timectomía pueden prevenir la generalización de la miastenia en estadio I. Bever<sup>276</sup> y colaboradores encontraron que del 53% de los pacientes en estadio I, el 50% desarrollaban una MG generalizada. Además esta generalización de la enfermedad en el 83% de los casos se producía durante los dos primeros años. Estos hallazgos pueden ser contrastados con los hallados por Schumm<sup>277</sup>, en los que ninguno de los 18 pacientes con MG ocular tratados mediante timectomía desarrollaban una MG generalizada. Sin embargo aunque algunos neurólogos consideren no indicada la timectomía en los estadio I porque los síntomas no son lo suficientemente incapacitantes, los trabajos publicados por Masaoka<sup>208</sup>, Nieto<sup>275</sup>, Ponseti<sup>239</sup> avalan los buenos resultados de la timectomía en estos pacientes con un mínimo porcentaje de complicaciones.

#### **D. Tiempo de evolución de los síntomas**

Basándose en la observación del mayor índice de remisiones por unidad de tiempo observadas en los pacientes en los que se ha llevado a cabo una timectomía de forma precoz que en los que la intervención se realizó tardíamente, algunos autores han sugerido que el momento de la intervención se podría relacionar con la obtención de mejores resultados<sup>252</sup>. Así parece lógico pensar que con una enfermedad menos evolucionada en el tiempo los resultados de la intervención serán mejores. Los datos comunicados por varios autores parecen confirmarlo, sin embargo no hay unanimidad en el tiempo a establecer como factor pronóstico, que dependiendo de las diferentes series oscila entre los 8 meses<sup>275</sup>, 1 año, 2<sup>208</sup>, 3<sup>53</sup> y 5<sup>243</sup> años. Nuestros hallazgos aunque sin significación estadística parecen evidenciar cierta tendencia a una evolución más favorable a largo plazo en los pacientes intervenidos con una duración de los síntomas de menos de un año. Así en el análisis bivalente no podemos demostrar con significación estadística que un tiempo de evolución superior a los 12 meses se comporte como un factor de mala evolución. El siguiente análisis se hizo ajustando el tiempo de evolución de los síntomas por la variable timoma, ya que tan solo 3 pacientes con timoma fueron intervenidos con un tiempo de evolución

---

superior a los 12 meses por lo que esta variable podría comportarse como un factor confusor. Observamos que en los pacientes sin timoma a los 6 meses esta variable no se comporta como factor de mala respuesta (RR=1.06 p=0.935) pero a los 3 años el RR aumenta al 3,187 (p=0.368), sin embargo estos hallazgos no tienen significación estadística para un IC del 95%.

No obstante esta relación podría potencialmente explicarse simplemente por el hecho de que el índice con el que los pacientes alcanzan la remisión tras la intervención no es lineal, de forma que tienen más tendencia a la remisión de forma precoz que tardíamente. Por lo que bajo estas circunstancias cualquier acción terapéutica, efectiva o no, podría parecer ser más efectiva si se diera precozmente<sup>252</sup>. De hecho, otros autores no encuentran que la duración de los síntomas sea un factor pronóstico del resultado de la timectomía<sup>239, 270,221,217</sup>.

#### **E. Timoma**

La histología del timo ha aparecido como un factor asociado al pronóstico tras la timectomía en múltiples publicaciones. Masakoa<sup>250</sup> encontró en su serie de 375 pacientes un descenso en los índices de paliación y remisión en comparación con los obtenidos en pacientes miasténicos sin timoma. Estos valores a los 6 meses se cifraban en un 17,5 % de remisiones y un 68,8% de paliaciones, que a los 3 años aumentaba al 32,4% y al 76,5%. Igualmente Ponseti<sup>239</sup> encuentra un índice de remisiones en los pacientes con timoma del 19,3% y de mejoría significativa del 51,8%. Estos datos coinciden con los obtenidos en nuestra serie: el porcentaje de remisión a los 6 meses fue del 23,5% y de mejoría (grupo I) del 41,2% manteniéndose el índice de remisiones estable a los 3 años y aumentando ligeramente al 47% el índice de paliación.

Así observamos que en el análisis bivariante los pacientes con timoma presentan el doble de riesgo de mala respuesta a la timectomía

---

(RR= 1,94 a los 6 meses y RR= 2,43 a los 3 años). Al realizar el análisis ajustado esta misma tendencia se ha vuelto a demostrar. Como tan solo un hombre con timoma había presentado mala evolución a los 6 meses, el ajuste se hizo por el género analizando exclusivamente a las mujeres, encontrando que con una con significación estadística ( $p=0.0017$ ) el RR de mala respuesta era 3,12 en las pacientes con timoma. A los tres años este riesgo relativo aumentaba al 5,20 ( $p=0,020$ ). Es decir la presencia de timoma en el grupo de mujeres se asocia con una mala evolución que se va incrementando según avanza el periodo de tiempo estudiado.

Estos mismos hallazgos son corroborados en otras publicaciones como las presentadas por Durrelli<sup>196</sup>, Budde<sup>269</sup> y Venuta<sup>268</sup>.

#### **F. Ac-antiRAch**

Se ha observado que aunque el título de AC-antiRAch preoperatorio no tiene valor para determinar o predecir el efecto de la timentomía, si que el descenso de los títulos de AC-antiRAch tras la timentomía parecen relacionarse con el efecto beneficioso de la intervención<sup>208</sup>, hallazgos confirmados por Rubin<sup>278</sup>.

En nuestra serie de todos los pacientes con AC-antiRAch negativos el 42,9% presentaban a los 6 meses mala respuesta a la timentomía, disminuyendo al 14,3% a los 3 años.

Al realizar el análisis ajustado por la edad, ya que los mayores de 60 años tienen 8 veces más riesgo de ser seronegativos, encontramos que el riesgo doble de mala respuesta que encontrábamos inicialmente era en parte debida a la confusión de la edad, ya que los pacientes mayores de 60 años presentan 8 veces mas probabilidad de tener negativa la determinación de los AC-antiRAch.

---

## **G. Tratamiento médico preoperatorio**

Si una de las características fundamentales de los trabajos publicados sobre la miastenia gravis y la timectomía es la falta de universalización, la variabilidad en el tratamiento preoperatorio de los pacientes es constante.

Al analizar en nuestra serie el tratamiento preoperatorio observamos que a los 6 meses de la intervención el 20,4% de los pacientes que recibían tratamiento preoperatorio con corticoides presentaban mala respuesta, frente al 11,8% de mala evolución en los pacientes sin corticoides preoperatorios. A los 3 años, el porcentaje de pacientes con esteroides preoperatorios y mala respuesta la timectomía se mantiene estable ( 24,2%) y disminuye a un 5,9% el porcentaje de pacientes sin esteroides preoperatorios que presentan mala evolución. En el análisis bivariable inicial el tratamiento con corticoides se asociaba a un doble de riesgo de mala evolución a los 6 meses y cuadruple a los 3 años, aunque los hallazgos no mostraban significación estadística. Esta relación no se apreció en el análisis ajustado, por lo que podía deber a la existencia de factores confusores.

Por otro lado observamos que en nuestra serie 6 pacientes no recibían tratamiento con anticolinesterásicos, y curiosamente en el análisis bivariable el no recibir tratamiento con Mestinon® se presentaba como factor de riesgo. Pero hay que tener en cuenta que el 50% de estos pacientes presentaban un timoma asociado y el 50% presentaban afectación ocular pura. El timoma en el análisis ajustado y en el multivariante se comporta como factor de riesgo de mala evolución, por lo que constituye un claro factor de confusión. En cuanto al estadio I no hemos podido, por el pequeño tamaño de la muestra, realizar un análisis, pero si que observamos una cierta tendencia de los pacientes en estadio I a desarrollar una evolución desfavorable a los 3 años, por lo que podría tratarse también de un factor confusor.

---

Al hacer una revisión de las publicaciones apreciamos que el tratamiento preoperatorio de los pacientes va dirigido a reducir la sintomatología bulbar o respiratoria. En la mayoría de los casos esta reducción se lleva a cabo mediante el uso de corticoides, plasmaféresis o con la administración de inmunoglobulinas. Sin embargo en los estudios publicados hasta la actualidad no se ha enfatizado de forma especial en el papel que juegan cada una de estas terapias en los resultados obtenidos tras la timectomía. En nuestra casuística el uso de la plasmaféresis y las inmunoglobulinas se ha reservado para los casos con de la crisis respiratoria aguda, no utilizándose de forma protocolizada en el preoperatorio.

El grupo del Dr. Ponseti utiliza la fracción S7 de la IgG de forma protocolizada en el preoperatorio, encontrando un menor índice de complicaciones. Así encuentran una mayor asociación a complicaciones postoperatorias cuando el paciente ha recibido tratamiento preoperatorio con corticoides y piridostigmina, aunque estas diferencias no alcanzan significación estadística en el caso de los corticoides<sup>279</sup>.

#### d. COMPARACIÓN CON OTROS PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

Se han descrito múltiples técnicas para la exéresis del timo en los pacientes con MG. El debate acerca de cual técnica es preferible no está aún resuelto, aunque clásicamente el principio considerado como fundamental es la "timectomía total", es decir la exéresis completa del tejido tímico. Principio que no está claro que se cumpla en todas la técnicas quirúrgicas propuestas.

La comparación de los resultados obtenidos con las diferentes técnicas quirúrgicas empleadas en el tratamiento de la MG. es difícil, por la falta de estandarización de los procedimientos transternales o transcervicales empleados. Para resolver el tema de que tipo de exéresis o abordaje debe ser empleado y de cuales son las relaciones entre la técnica empleada y el

---

porcentaje de remisión y paliación obtenida, es necesario definir en términos objetivos los diferentes tipos de timectomías. De ahí que la MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) haya propuesto una clasificación clara y objetiva de las técnicas empleadas, que en estudios futuros permitirá una mejor comparación entre los diferentes grupos<sup>243</sup>.

Además no hay que olvidar que la comparación entre estudios no controlados puede estar confundida por las diferencias en las características basales y demográficas de la muestra de pacientes. Ya que algunos trabajos no incluyen pacientes con timoma, por lo que los resultados de remisión podrían estar supervalorados al haberse demostrado que la presencia de timoma se asocia a una peor respuesta a la timectomía. Además las definiciones de remisión y paliación son definidas de forma diferentes en cada serie, por lo que la comparación de resultados es difícil.

Inicialmente la timectomía transcervical simple consiguió unos índices de remisión y paliación inferiores a los obtenidos por el abordaje transternal, probablemente porque la resección quedaba limitada a la exéresis de los lóbulos mediastínicos. Con los años el abordaje tras cervical ha sufrido modificaciones. Maggi y Venuta en los años 80, asociaron al abordaje transcervical una esternotomía longitudinal superior parcial (7-8 cm). No existe ninguna publicación en la que se compare los resultados de la timectomía simple con esta modificación, tan solo Venuta comenta que no existen diferencias entre los resultados de ambos procedimientos sin aportar una descripción de los datos. Por otro lado Cooper y col. comenzaron a usar un retractor esternal que permitía una correcta visualización del mediastino y la consiguiente exéresis completa de del tejido tímico y la grasa circundante. (tabla 5)

La toracoscopia asistida por video (VATS) también se ha incorporado como opción terapéutica en la Miastenia Gravis. Se han descrito numerosos abordajes: toracoscopia con abordaje izquierdo, derecho bilateral e incluso bilateral y cervical. Probablemente el abordaje utilizado más comúnmente es el izquierdo descrito por Mineo y col.<sup>280</sup>, aunque presenta limitaciones porque las estructuras cardiacas minimizan el espacio para la cámara y los instrumentos, además el abordaje de la vena innominada es dificultosa. Posteriormente el abordaje derecho descrito por Yim y Izzat<sup>281</sup>, con las ventajas de una mayor

maniobrabilidad y una más fácil identificación de la vena cava. Igualmente el neumomediastino facilita la disección del timo. Estos autores en su serie de 113 pacientes consiguen una remisión de los síntomas en el 11,2% con una mortalidad nula. (tabla 5).

La experiencia de la VATS en la timectomía es todavía limitada. Los beneficios de este abordaje como el trauma mínimo de la pared torácica, la menor morbilidad postoperatoria, estancia hospitalaria menor y el menor impacto estético deben ser evaluados y comparados con los resultados a largo plazo obtenidos por otros procedimientos más invasivos, ya que hasta la actualidad los índices de remisión parecen ser inferiores a los obtenidos por procedimientos comunes.<sup>282</sup>

**Tabla 4. Resultados de los diferentes procedimientos.**

Serie	Procedimiento	Nº Casos	Remisiones %	Mejoría %	Seguimiento (años)
Maggi 1989 <sup>283</sup>	Transcervical esternotomía parcial	662 (nt+T)	37,9% (nT) 15,7% (T)		
Venuta 1999 <sup>268</sup>	Transcervical esternotomía parcial	720 (nT+T)	29% (nT) 14,5% (T)		
Defilippi 1994 <sup>284</sup>	Transcervical modificada	53 (nT)	41%		
Calhoun 1999 <sup>285</sup>	Transcervical modificada	100 (nt)	35%	50	5
Yim 1999 <sup>286</sup>	VATS	21 (nT+T)	9,5%		
Mack 1996 <sup>287</sup>	VAtS	33 (nT+T)	18.6%	70	1,9
Mineo <sup>280</sup> 2000	VATS	31	36%	60%	2,1

---

## e. LIMITACIONES

La limitación principal de este estudio es el carácter retrospectivo y no controlado de mismo. Pero hasta ahora no se ha publicado ningún estudio prospectivo y controlado en el que los pacientes sean seleccionados de forma aleatorizada hacia un tipo de terapia, ya sea quirúrgica o médica. Suponemos que la razón por la que no se han llevado a cabo este tipo de estudios es la baja prevalencia de la MG., el hecho de que se trate de una enfermedad potencialmente mortal y la necesidad de un largo periodo de seguimiento para conseguir un adecuado conocimiento de los efectos del tratamiento.

En muchos casos la pequeña muestra de nuestra serie nos ha comprometido la obtención de resultados estadísticamente significativos, por la necesidad de ajustar las variables para evitar así el efecto de determinados factores confusores. Pero el objetivo de nuestro trabajo era determinar si en nuestra población miasténica existían ciertos determinantes que hicieran que los resultados de la timectomía se asociaran a un mejor o peor resultado para un periodo de tiempo dado.



---

## **6. CONCLUSIONES**

- 
1. En la población estudiada la timectomía trasesternal se demuestra una adecuada opción terapéutica en el tratamiento de la miastenia gravis, alcanzando unos porcentajes de remisión y paliación en línea con los obtenidos por otros autores.
  2. Los porcentajes de remisión y paliación tras la timectomía trasesternal mejoran con el paso del tiempo.
  3. A los 6 meses de la intervención los pacientes mayores de 60 años presentan un riesgo 5 veces mayor de mala respuesta a la timectomía. Transcurridos tres años de la intervención no hemos demostrado con significación estadística que la edad se comporte como factor de riesgo.
  4. El género, en el análisis a los 6 meses se presenta como factor de riesgo. Las mujeres tienen 11 veces más riesgo que los hombres de presentar mala respuesta a la timectomía. Sin embargo, a los 3 años no se aprecian estas diferencias mostrando, sin alcanzar significación estadística, que los hombres y las mujeres tienen una evolución similar.
  5. La presencia de timoma se comporta claramente como un factor de mal pronóstico tras la timectomía tanto a los 6 meses como a los 3 años, apreciándose que con el paso de tiempo este riesgo aumenta. Siendo esta la única variable que aparece en el análisis multivariante asociada a la mala respuesta a la timectomía.
  6. Los estadios clínicos de Osserman IIa y IIb, el tiempo de evolución, los AC-antiRach negativos y el tratamiento preoperatorio no se han demostrado en nuestro estudio como factores de riesgo de mala evolución de la enfermedad tras la timectomía trasesternal.

## **7. BIBLIOGRAFIA**

- 
- <sup>1</sup> Willis T. De Anima Brutorum. Oxford, England: Theatro Sheldodiano. 1672: 404-6.
  - <sup>2</sup> Samuel Pordage. En: The London Practice of Physick. Ondon, England. 1683.
  - <sup>3</sup> Guthrie L. Myasthenia Gravis in the seventeenth century. *Lancet* 1903;1:312-352
  - <sup>4</sup> Wilks, S. Cerebritis, histeria and bulbar parálisis as illustrative of arrest of function of the cerebrospinal centres. *Guy's Hospital Report* 1877;22:7-55.
  - <sup>5</sup> Erb W. Zur casuistik der bulbaren lahmungen. (3) Ueber einen neuen, wahrscheinlie bulbaren symptomencomplex. *Archiv fur Psychiatrie und Nerven krankheiten* 1879; 9: 336-350
  - <sup>6</sup> Openheim H. Ueber einen fall von chrmischer progressive bulbar paralyse ohne anatomischen befund. *Virchows Arch Fur Pathologische Anatomie und Physiologie* 1887;180: 522-530
  - <sup>7</sup> Eisen lohr C. Ein fall von ophthalmoplegia externa progresssive und finales bulbarparlyse mit negativen sections-befund. *Neurol Centralbl* 1887;6: 337-390.
  - <sup>8</sup> Shaw L. A case of bulbar paralysis without structural changes in the medula. *Brain* 1890;13:96-8.
  - <sup>9</sup> Hoppe HH. Ein Beitrag zur kenntniss der bulbarparalyse. *Berl Klin Wochenschr* 1892;29:332-335.
  - <sup>10</sup> Jolly F. Pseudoparalysis myasthenica. *Neurologisches Centralblatt* 1895;14: 34-36
  - <sup>11</sup> Jolly F. Uber myasthenia gavis pseudoparalytica. *Berliners Klin Wochenschr* 1895; 32: 1-2.
  - <sup>12</sup> Goldflan S. Ueber einen scheinbar heilbareb bulbarparalytischen symptomencomplamit betheiligung der extremitaten. *Dtsch Z Nervenheilk* 1893;4:312-352
  - <sup>13</sup> Elliot TK. The inertion of the blader and urethra. *J Physiol* 1907, 35:367-445,
  - <sup>14</sup> Loewi O. The humoral transmission of nervous impulses. *Harvey Lect* 1932;33(8): 218-233
  - <sup>15</sup> Dale HH, Feldberg W. Chemical transmission at the motor nerve endings in voluntary muscle. *J Physiol*. 1934; 81:39P-40P.
  - <sup>16</sup> Dale HH, Fedlberg W, Vogt M. Release of acetylcholine at voluntary motor ner endings. *J Physiol* 1936; 86: 353-380.
  - <sup>17</sup> Lidsley DB. Myographic and electromyographic studies of Myasthenia Gavis. *Brain* 1935; 58:470-482.
  - <sup>18</sup> Harvey AM, Masland RL. The electromyogram in Myasthenia gravis. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* 1941; 69: 1-13.
  - <sup>19</sup> Oppenheim H: Weiterer beitrag zur lehre von der acuten. Nicht-eitrigengen encephalitis und der poliiencephalomyelisis. *Deutch Z. Nervenheilk* 1899; 15: 1-26, 18.
  - <sup>20</sup> Lacquer L., Weigert C.: Beitrgezur Lehre von der Erb'scen Krankheit ueber die Erbsch Krankheit (myasthenia gravis). *Neurol Zentralblatt*, 1901; 20:594-601
  - <sup>21</sup> Weigert C. Pathologish-anatomischer Beitrag zur Erb'schen Krankheit (Myasthenia Gravis). *Neurol Zentralb* 120:597-601, 1901.
  - <sup>22</sup> Bell EJ. Tumor of the thymus in myasthenia gravis. *J Nerv Ment Dis* 1917;45:130-143.
  - <sup>23</sup> Simpson JA. Myasthenia Gravis: a new hyphotesis. *Scott Med J* 1960; 4:419-436.
  - <sup>24</sup> Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholina receptor. *Science* 1973; 180:871-872.
  - <sup>25</sup> Engel AG, Lambert EH, Howard FM. Inmune complexes ( IgG and C3) at the motor end plate in Myasthenia Gravis: Ultrastructural and light microscopic

- 
- localitation and electrophysiological correlations. *Mayo Clin Proc* 1977; 52:267-280.
- <sup>26</sup> Keesey J. Myasthenia gravis.(History of neurology: seminars citations). *Arch Neurol* 1998;55:745-746.
- <sup>27</sup> Edgeworth h. A report of progress on the use of ephedrine in the treatment of miasthenia gravis. *JAMA* 1930;94:1136
- <sup>28</sup> Walker MB. Treatment of myasthenia gravis with physostigmina. *Lancet* 1934;2:1200-1.
- <sup>29</sup> Muri A. Sur un cas de maladie d'Erb. *Arch Ital Biol* 1896;25:64-92.
- <sup>30</sup> Tether Je. Mestinon in myasthenia gravis. Preliminary report. *Diseases of the nervous system*.1954;15:227-231.
- <sup>31</sup> Osserman KE, Kaplan LI, Besson G. Studies in myasthenia gravis. Edrophonium chloride (Tensilon) test as a new approach to management. *J Mount Sinai Hosp* 1953;20:165-172.
- <sup>32</sup> Westerberg Mr, Magee KR, Shideman FE. Effect of tensilon in myasthenia gravis. *Neurology* 1953;3:302-305.
- <sup>33</sup> Schwab RS, Timberlake WH,. Pyridostigmine (Mestinon) in the treatment of myasthenia gravis. *N Eng J Med* 1954;251:271-272
- <sup>34</sup> Simon HE. Myasthenia gravis: effect of treatment with anterior pituitary abstract. *JAMA* 1935;104:2065-2066.
- <sup>35</sup> Bergstrom K, Franksson C, Matel G. The effect of thoracic duct drainage in myasthenia gravis. *Eur Neurol*. 1973;9:157-167.
- <sup>36</sup> Pinching AJ, Peters DK, Newson-Davis J. Remission of myasthenia gravis following plasma exchange. *Lancet* 1976;2:1373.
- <sup>37</sup> Gajdos PH, Outin H, Elkaharrat D, Burnel D. High Dose of gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet* 1984;406.
- <sup>38</sup> Arsura E, Bick A, Brunner N, Namba T, Grob D. High Dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis. *Arch Intern Med* 1986;146:1365-1386
- <sup>39</sup> Fort JM, Ponseti JM, Altas dosis de globulina gamma intravenosa en el tratamiento de la miasthenia gravis. *Med Clin* 1988;91:325-328.
- <sup>40</sup> Edan G, Landgraf F,. Experience with intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:55-56.
- <sup>41</sup> Schumacher CH, Roth P. Thymektomie bei eienm Fall von morbus Baseowi mit myasthenie. *Mitteilungen Grenzgebieten. Med Chir* 1912;25:746-50.
- <sup>42</sup> Haberer A. Zur Klinische bedeutung der thymusdruse. *Arch Klin Chir* 1917;109-93.
- <sup>43</sup> Blalock A., Mason MF, Morgan HJ. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: Report a case in which the tumor was removed. *Ann Surg* 1939, 110: 554-561.
- <sup>44</sup> Blalock A. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: report of twenty cases. *J Thorac Surg* 1944;13:316-339
- <sup>45</sup> Keynes G. The surgery of the thymus gland. *Brit J Surg* 1946;33:201-214.
- <sup>46</sup> Keynes G. The results of thymectomy in myasthenia gravis. *Br Med J* 1949;2:611-616.
- <sup>47</sup> Eaton LM, Clagett OT. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: results in seventy-two cases compared with one hundred and forty-two control cases. *JAMA* 1950;142:963.

- 
- <sup>48</sup> Eaton LM, Clagett OT. Present status in the treatment of myasthenia gravis. *Am J Med* 1955;19:703
- <sup>49</sup> Buckingham JM, Frank M, Howard. The value of thymectomy in myasthenia gravis. A computer-Assisted Matched study. *Ann Surg* 1976;184:453-457.
- <sup>50</sup> Solleras V, Galofré M. Timectomía en la miastenia gravis. Barcelona quirúrgica 1965;9:295-297.
- <sup>51</sup> Crile G. Thymectomy through the neck. *Surgery* 1966;59:213
- <sup>52</sup> Papatestas AE, Genkins G, Kornfeld P, Horowitz S, Kark A. Transcervical thymectomy in myasthenia gravis. *Surg Gynecol Obstet* 1975;140:535-540.
- <sup>53</sup> Papatestas AE, GenkinsG, Kornfeld P. Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg* 1987;206:79-78
- <sup>54</sup> Masaoka A, Monden Y, Seike Y. Reoperation after transcervical thymectomy in chronic refractory myasthenia gravis. *Neurology* 1191;41:923-924.
- <sup>55</sup> Miller RG, Filler-Kats A, Kiproff D. Repeat thymectomy in chronic refractory myasthenia gravis. *Neurology* 1982;32:83-85.
- <sup>56</sup> Cooper JD, Al-Jilahawa AN, Pearson FG. An improved technique to facilitate transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1988;45:242-247.
- <sup>57</sup> Kark AE, Kirshner PA. Total thymectomy by the transcervical approach. *Br J Surg* 1971;58:321-326.
- <sup>58</sup> Engel AG. Anatomy and molecular architecture of the neuromuscular junction. En: Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes. Engel AG (eds). Contemporary Neurology Series.Oxford University Press 1999, New York.
- <sup>59</sup> Lambert EH, Elmquist D. Quantal components of end plate potentials in myasthenic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1971;183:183-199.
- <sup>60</sup> Changeux JP. The acetylcholine receptor: its molecular biology and biotechnological prospects. *BioEssays* 1980; 10:48-54.
- <sup>61</sup> Drachman DB. Myasthenia Gravis ( part 1 and 2).*N Eng J Med* 1978;298:136,186.
- <sup>62</sup> Famburg DM, Drachman DB, Satyamurti S. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptor. *Science* 1973; 182:293-5.
- <sup>63</sup> Chang CE, Lee CY. Isolation of neurotoxins from the venom of bungarus multicinctus and their modes of neuromuscular blocking action. *Arch Pharmacodyn Ther* 1963; 144:241-57-
- <sup>64</sup> Brockes JP, Bert Dk, Hall Zw. The biomechanical properties and regulation of acetylcholine receptor in normal and denervated muscle. *Cold Spring Harbor Symp on Quant Biol* 1976; 30:253-262.
- <sup>65</sup> Engel AG, Tsujihata M. Lindstrom JM, Lennon VA. The motor en plate in myasthenia gravis and in experimental autoimmunne myasthenia gravis: a quantitative ultra structural study. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 274: 60-79.
- <sup>66</sup> Elmquist AG, Hofmann WW, Kugelberg J , Quastel DMJ. An electrophysiological investigation of neuromuscular transmission in Myasthenia Gravis. *J Physiol (Lond)* 1964;174:417-34
- <sup>67</sup> Drachman DB. Myasthenia gravis (review). *N Eng J Med* 1994;330(25):1797-810
- <sup>68</sup> Barrett EF, Magleby KL. Physiology of cholinergic transmission. En: Golberg AM, Hanin I, eds. Biology of cholinergic function. New York, Raven Press 1976:29-100.

- 
- <sup>69</sup> Kaminski H, Ruff R. Structure and kinetic properties of the acetylcholine receptor. Ed: A. Engel. En: Myasthenia Gravis and Myasthenic syndromes. Contemporary Neurology Series. New York, Oxford University Press Inc, 1999. Pag 40-64.
- <sup>70</sup> Fambrough DM. Control of acetylcholine receptor in skeletal muscle. *Physiol Rev* 1979;59:165-227
- <sup>71</sup> Witzemann V, Barg B, Nishikawa Y, Sakman B, Numa S. Differential regulation of muscle acetylcholine receptor.  $\alpha$  and  $\epsilon$  subunits mRNAs. *FEBS Lett* 1987; 223:104-12.
- <sup>72</sup> Ramsay DA, Drachman DB, Drachma DJ, Stanley EF. Stabilization of acetylcholine receptors at neuromuscular synapse: the role of the nerve. *Brain Res* 1992; 198:198-207
- <sup>73</sup> Stanley EF, Drachman DB. Denervation accelerates the degradation of junctional acetylcholine receptor. *Exp Neurol* 1981;73:390-6.
- <sup>74</sup> Salpeter MM. Development and neural control of the neuromuscular junction and of the junctional acetylcholine receptor. En: Salpeter MM. ed. The vertebrate neuromuscular junction. Vol. 23. *Neurology and Neurobiology*. New York: Alna R. Liss, 1987:55-115.
- <sup>75</sup> Drachman DB, Stanley EF, Pestronk A, Griffin JW, Price DL. Neurothrophic regulation of two properties of skeletal muscle by impulse-dependent and spontaneous acetylcholine transmission. *J Neurosci* 1982, 2:232-43.
- <sup>76</sup> Asher O, Neumann D, Fuchs S. Increased level of acetylcholine receptor  $\alpha$ -subunit mRNA in experimental autoimmune myasthenia gravis. *FEBS Lett* 1988; 233:277-81
- <sup>77</sup> Drachman DB. How to recognize an antibody-mediated autoimmune disease. En: Waksman BH. Ed. Immunologic mechanism in neurologic and psychiatry disease. Vol 68 of research in Nervous and mental disease. New York: Raven Press 1990:183-6
- <sup>78</sup> Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: prevalence, clinical correlates and diagnostic value. *Neurology* 1976;26:1054-9
- <sup>79</sup> Engel AG, Sahashi K, Lambert EH, Howard FM. The ultrastructural localization of the acetylcholine receptor, immunoglobulin G and the third and fifth complement components at the motor end-plate and their implications in myasthenia gravis. In: Aguayo AJ, Karpatis G eds. Currents topics in nerve and muscle research. Amsterdam; Excerta Medica, 1979:11-22
- <sup>80</sup> Toyka KV, Drachman DB, Griffin DE. Myasthenia gravis: study of humoral immune mechanisms by passive transfer to mice. *N Engl J Med* 1977;296:125-31
- <sup>81</sup> Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 1973;180:871-2.
- <sup>82</sup> Hertel G, Mertens HG, Reuther P, Ricker K. The treatment of myasthenia gravis with azathioprine. IN: Dau PC. de. Plasmapheresis and the immunobiology of myasthenia gravis. Boston: Houghton Mifflin, 1979:315-28.
- <sup>83</sup> Dau PC, Lindstrom JM, Cassel CK, Clark EC. Plasmapheresis in myasthenia gravis and polymyositis. In Dau PC, de. Plasmapheresis and the immunobiology of myasthenia gravis. Boston: Houghton Mifflin, 1979:229-47.
- <sup>84</sup> Drachman DB, McIntosh K, Reim J, Balcer L. Strategies for treatment of Myasthenia Gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993;681:515-28.

- 
- <sup>85</sup> Reinhard H, Hartmut, W. The immunopathogenesis of Myasthenia Gravis. En: Engel, AG. Myasthenia Gravis and Myasthenic Disorders. Contemporary Neurology Series. Oxford University Press, New York 1999.
- <sup>86</sup> Burnet FM. A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. *Aust J Sci* 1957; 20:67-69.
- <sup>87</sup> Vincet A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody characteristics in Myasthenia Gravis. Patients with generalized myasthenia or disease restricted to ocular muscles. *Clin Exp Immunol* 1982; 49:257-265.
- <sup>88</sup> Lindstrom J, Shelton D, Fujii Y. Myasthenia Gravis. *Adv Neurobiol* 1988; 42:233-84.
- <sup>89</sup> Tzartos SJ, Langeberg L, Hochschwender S, Swanson LW, Linstrom J. Characteristics of monoclonal antibodies to denatured Torpedo and to native calf acetylcholine receptor: species, subunit and region specificities. *J Neuroimmunol* 1986;10:235-253.
- <sup>90</sup> Vincet A, Whiting PJ, Schleup M et al. Antibody heterogeneity and specificity in Myasthenia Gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1978;505:326-32
- <sup>91</sup> Tzartos SJ, Seybold ME, Lindstrom J. Specificities of antibodies to acetylcholine receptor in sera of myasthenia gravis patients measured by monoclonal antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982;79:188-192.
- <sup>92</sup> Tzartos SJ, Cung Demange P et al. The main immunogenic region (MIR) of the nicotinic acetylcholine receptor and the anti-MIR antibodies. *Mol Neurobiol* 1991;5: 1-29
- <sup>93</sup> Kurtzke JF, Kurland LT. Chapter 66: The epidemiology of neurologic disease. In: Joynt RJ et al. Clinical Neurology. Rev ed. Vol 4 Philadelphia: J.B Lippincott, 1992: 88-92.
- <sup>94</sup> Lewis RA, Selwa JF, Lisak RP. Myasthenia Gravis: Immunological Mechanisms and Immunotherapy. *Ann Neurol* 1995;37(S1):51-62.
- <sup>95</sup> Drachman DB, Adams R, Josifek LF. Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptor and the clinical severity of Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1982;307:769-75
- <sup>96</sup> Engel AG. Acquired autoimmune myasthenia gravis. En: Engel AG, Franzini-Armstrong C. Myology: Basic and Clinical. New York, McGraw-Hill, 1994: 1769-78.
- <sup>97</sup> Kao I, Drachman DB. Myasthenic immunoglobulin accelerates acetylcholine receptor degradation. *Science* 1977;196:527-9.
- <sup>98</sup> Stanley EF, Drachman DB. Effect of Myasthenic immunoglobulin on acetylcholine receptors of intact mammalian neuromuscular junctions. *Science* 1978;200:1285-7.
- <sup>99</sup> Howard FM Jr, Lennon VA, Finley J, Matsumoto J, Elveback Lr. Clinical correlations of antibodies that binds, block or modulate human acetylcholine receptors in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:526-28.
- <sup>100</sup> Appel SH, Anwyl R, MacAdams MW. Accelerated degradation of acetylcholine receptor from cultured rat myotubes with myasthenia gravis sera and globulins. *Proc Natl Acad Sci* 1977;74:2130-34.
- <sup>101</sup> Cohen SA, Plumpin DW. Clusters of intramembrane particles associated with binding sites for  $\alpha$ -bungarotoxin in cultured chick myotubes. *J Cell Biol* 1979;82:494-516.



- 
- <sup>102</sup> Kachalsky SG, Aladjem M, Barchan D, Fuchs S. The ligand binding domain of the nicotinic acetylcholine receptors: immunological analysis. *FEBS Lett* 1993;318:264-68
- <sup>103</sup> Engel AJ. Acquired Myasthenia Gravis. En: Engel AJ.Eds: Franzini-Amstrong C. *Myology: Basis and Clinical*. New York, MacGraw-Hill, 1994:Pag 1769.
- <sup>104</sup> Nastuk WI, Plescia OJ, Osserman KE. Changes in serum complement activity in patients with myasthenia Gravis. *Proc Soc Exp Biol* 1960;105:177-84.
- <sup>105</sup> Engel,EG., Arahata K. The membrane attack complex of complement at endplate in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 505:326-32
- <sup>106</sup> Tsujihata M, Yoshimura T, Satoh A. Diagnostic significance of IgG, C3 and C9 at limb motor end plate in minimal myasthenia gravis. *Neurology* 1989;39:359-363.
- <sup>107</sup> Toyka KV, Drachman DB, Griffin DE et al . Myasthenia Gravis: Study of humoral immune mechanisms by passive transfer to mice. *N Engl J Med* 1977;296:125-31.
- <sup>108</sup> Soliven BC, Lange DJ, Penn AS et al. Seronegative Myasthenia gravis. *Neurology* 1988;38:514-17.
- <sup>109</sup> Drachman DB, de Silva S, Ramsay D, Pestronk A. A seronegative Myasthenia Gravis: a mediated variant of myasthenia. *Neurology* 1987; 37 Suppl 1 : 214 abstract.
- <sup>110</sup> Brooks EB, Pachner AR, Drachman DB, Kantor FS. A sensitive rosetting for detection of acetylcholine antibodies using BC3H-1 cells: positive results in antibody negative Myasthenia Gravis. *J Neuroimmunol* 1990;28:83-93.
- <sup>111</sup> Yamamoto T, Vincet A, Ciulla TA, Lang B, Johnston I, Newsom-Davis J. Seronegative Myasthenia Gravis: a plasma factor inhibiting agonist-induced acetylcholine receptor function copurifies with IgM. *Ann Neurol* 1991;30:550-7.
- <sup>112</sup> Lennon VA, Lindstrom JM, Seybold ME. Experimental autoimmune Myasthenia Gravis: cellular and humoral immune responses. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 274:283-99
- <sup>113</sup> Abarko O, Aharonov A, Webb C, Fuchs S. Cellular immune response to acetylcholine receptor rich fraction, in patients with Myasthenia Gravis. *Clin Exp Immunol* 1975;19:11-6.
- <sup>114</sup> Richman DP, Antel JP, Patrick JW, Arnason BGW. Cellular immunity to acetylcholine receptor in myasthenia Gravis: Relationship to histocompatibility type and antigenic site. *Neurology* 1979;29:291-6
- <sup>115</sup> Holfeld R, Toyka KV, Michels M, Heininger K, Tzartos SJ. Acetylcholine receptor-specific human T-lymphocyte lines. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:27-38.
- <sup>116</sup> Melms A, Schalke BCG, Kirchner T, Müller-Hermelink HK. Thymus in Myasthenia Gravis: isolation of T-Lymphocyte lines specific for the nicotinic acetylcholine receptor from thymuses of myasthenia patients. *J Clin Invest* 1988;81:902-8.
- <sup>117</sup> Wekerle H. Thymus in myasthenia gravis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;681:47-55.
- <sup>118</sup> Link H, Olsson O, Sun J. Acetylcholine receptor-reactive lymphocyte T and B cells in myasthenia gravis and controls. *J Clin Invest* 1991;87:2195-5
- <sup>119</sup> Maseli RA, Richman DP, Wollmann RL. Inflammation at the neuromuscular junction in myasthenia gravis. *Neurology* 1993;41:1497-504.

- 
- 120 Schwartz RH. T-lymphocyte recognition of antigen in association with gene products of the major histocompatibility complex. *Abbu Rev Immunol* 1985;33:237-61
- 121 Mueller DL, Jenkins Mk, Schwartz RH. Clonal expansion Versus functional clonal inactivation: A costimulatory signaling pathway determines the outcome of T-cell antigen receptro occupancy. *Annu Rev Immunol* 1989;7:445-480
- 122 Brocke S, Brautbar C, Steinman L. In vitro proliferate responses and antibody titers specific to human acetylcholine receptor synthetic peptides in patients with myasthenia gravis and relation to HLA class II genes. *J Clin Invest* 1988;82:1894-200.
- 123 Newson-Davis J, Harcourt G, Sommer N, Beeson D. T cell reactivity in myasthenia gravis. *J Autoimmun* 1989;2 Suppl:101-8.
- 124 Melms A Chrestel S, Scalke BC. Autoimmune T lymphocytes in myasthenia gravis: determination of target epitope using T lines and recombinant products of mouse nicotinic acetylcholine receptor gene. *J Clin Invest* 1989;83:785-90
- 125 Linstrom JM. Experimental autoimmune myasthenia gravis: induction and treatment. En: AJ. Engel. *Myasthenia Gravis And Myasthenic Disorders*. Contemporary Neurology Series, New York. Oxford Press. 1999:111-30
- 126 Patton BM. *Human Embriology* 3<sup>rd</sup> Ed. New York: McGraw-Hill 1968: 438.
- 127 Masaoka A, Nagaoda Y, Kotake Y. Distribution of thymic tissue at the anterior mediastinum: currents procedures in thymectomy.. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;70:747.
- 128 Jaretzki III A, Wolff M. Maximal thymectomy for myasthenia gravis. Surgical anatomy and operative technique. *J Thorac Cardivasc Surg* 1988;96:711.
- 129 Marrchevky AM, Kanebo M. *Surgical Pathology of the Mediastium* 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press, 1992.
- 130 Hohlfelt R, Wekerle H. The thymus in myasthenia gravis. *Neurol Clin N Am* 1994;12(2):331-34.1
- 131 Von Gaudecker B, Müller-Hermelink HK. Ontogeny and organization of the stationary nonlymphoid cells in the human thymus. *Cell Tissue Res* 1980;207: 287
- 132 Wekwerle H, Pareson B, Ketetlsen U-P. Striated muscles fibers differentiates in monolayer cultures of adult thymus reticulum. *Nature* 1975;256:493-4.
- 133 Wekerle H, Müller-Hermelink HK. The thymus in Myasthenia Gravis. *Curr Top Pathol* 1986;75:179-206.
- 134 Levinson A, Wheatley LM. The thymus and the pathogenesis of myasthenia gravis. Short analytical review. *Clinical immunology and immunopathology* 1996;78(1):1-5
- 135 Levine Gd, Rosai J. Thymic hyperplasic and neoplasia: a review of currents concepts. *Hum Pathol* 1978;9:495-515
- 136 Berrih-Aknin S, Morel E, Raimond F, Safar D, Gaud C, Binet JP et al. The role of thymus in myasthenia gravis: Immunohistological and immunological studies in 115 cases. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:50-70.
- 137 Holfeld R. Myasthenia gravis and thymoma: paraneoplastic failure of neuromuscular transmission(Editorial). *Lab Invest* 1990;62:241-243.
- 138 Marx A, Wilisch A, Schultz A, Gattenlöhner S, Nenninger R, Müller-Hermelink HK. Pathogenesis od myasthenia gravis. *Virchows Arch* 1997;430:355-364.

- 
- 139 Müller-Hermelink HK, Wilish A, Schultz A, Marx A. Characterization of the human thymic microenvironment in normal thymus and thymoma. *Arch Histol Cytol* 1997;60:9-28.
- 140 Vincent A, Willcox N, Hill M, Curnow J, McLennan C, Beeson D. Determinant spreading and immune responses to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. *Immunol Rev* 1998;164:157-58.
- 141 Spuler S, Sarropoulos A, Marx A, Holfeld R, Wekerle H. Thymoma associated myasthenia gravis: transplantation of thymoma thymic tissue into SCID mice. *Am J Pathol* 1996;148:1359-1364.
- 142 Kirchner T, Schalke B, Melms A, von Kügelgen T, Müller-Hermelink HK. Immunohistochemical patterns of non-neoplastic changes in the thymus in myasthenia gravis. *Virchows Arch B* 1986;52:237-257.
- 143 Meinel E, Klinkert WEF, Wekerle H. The thymus in myasthenia gravis: changes typical for the human disease are absent in experimental autoimmune myasthenia gravis of the Lewis Rat. *Am J Pathol* 1991;139:995-1008.
- 144 Kirchner T, Hoppe F, Schalke B, Müller-Hermelink Hk. Microenvironment of thymic myoid cells in myasthenia gravis. *Virchows Arch B* 1988;54:295-302
- 145 Prott MP, Manfredi AA, Horton RM, Bellone M. Myasthenia Gravis recognition of an human autoantigen at the molecular level. *Immunol Today* 1993;14:363-368.
- 146 Lindberg C, Andersen O , Larson S, Oden A. Remission rate of thymectomy when the bias of immunosuppressive therapy is eliminated. *Acta Neurol Scan* 1992;86:323-8.
- 147 Kuks JBM, Oosterhis HJGH, Limburg PC. Anti-acetylcholine receptor antibodies decreased after thymectomy in patients with myasthenia gravis: clinical correlations. *J Autoimmun* 1991;4:197-211.
- 148 Scadding GK, Vincet A, Newson-Davis J, Henry K. Acetylcholine receptor antibody synthesis by thymic lymphocytes: correlation with thymic histology. *Neurology* 1981;31:935-43
- 149 Castleman B. The pathology of the thymus gland in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1966;135:496-505.
- 150 Sommer N, Willcox N, Harcourt GC, Newson-Davis J. Myasthenic thymus and thymoma are selectively enriched in acetylcholine receptor-reactive cells. *Ann Neurol* 1991;28:312-9.
- 151 Aoki T, Drachman DB, Asher Dm, Gibbs Cj, Bahmanyar, Wolinsky Js. Attempts to implicate viruses in myasthenia gravis. *Neurology* 1985;35:185-92.
- 152 Schwimmbeck PL, Dyrberg T, Drachman DB, Oldstone MBA. Molecular mimicry and myasthenia gravis: an autoantigenic site of the acetylcholine receptor  $\alpha$  subunit that has biological activity and reacts immunochemically with herpes simplex virus. *J Clin Invest* 1989;84:1174-80.
- 153 Stefanson K, Dieperink ME, Richman DP, Gomez CM, Marton LS. Sharing of antigenic determinants between the nicotinic acetylcholine receptor and proteins in *Escherichia coli*, *proteus vulgaris* and *klebsiella neumoniae*: possible role in the pathogenesis of myasthenia gravis. *N Engl J med* 1985;312:221-5.
- 154 Behan P, Haniffah G. The genetics of myasthenia Gravis. En: Handbook of myasthenia Gravis and Myasthenic syndromes. Ed: RP Lisak. New York 1994. Marcel Dekker, Inc.
- 155 Machens A, Löliger C, Pichlmeiner U. Correlation of thymic pathology with HLA in myasthenia Gravis. *Clin Immunol* 1999;91:296-301.

- 
- 156 Kaakinen A, Pirskaken R, Tiilkanen. Ld antigens associated with HLA A-8 and myasthenia gravis. *Tissue antigens* 1975;6:175
- 157 Compston D, Vincet A, Newson-Davis J. Clinical, pathological, HLA antigen in myasthenia Gravis. *Brain* 1980;103:579
- 158 Zelano G, Lino MM, Evoli D, Settesoldi A. Tumor necrosis factor  $\beta$  gene polymorphisms in myasthenia gravis. *Eur J Immunogenetics* 1998;25:403-8.
- 159 Kirschner PA: Myasthenia Gravis. En Shields TW (ed): *Mediastinal Surgery*. Philadelphia: Lea&Febirger, 1991,p.339
- 160 Kurtza JF. Epidemiology of myasthenia gravis. En: Shoenberg BS (eds) *Neurological epidemiology: principles and clinical applications*. Advances in neurology, vol 19, Raven , New York, 1978:545-564.
- 161 Kurtze JF, Kurland LT.En: Joyny RJ (eds) *Clinical neurology. The Epidemiology of neurologic disease..* Philadelphia, Lippincott, 1992:80-88.
- 162 Trasteck V.; Shields T. Surgery of the thymus gland. En: *General Thoracic Surgery*. Thoma W. Shields. Ed: Willians &Wilkins, 1994
- 163 Grob D. Arsura EL, Brunner NG, Namba T. The course of Myasthenia gravis and the Therapies affecting outcome. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:472-99.
- 164 Grob D. Clinical manifestations of myasthenia gravis. Alburquerque EX. Edefrawi At (eds) *Myasthenia Gravis* Chapman and Hall, New York. 1993:319-345.
- 165 Bever CT, Aquino A, Penn A, Lovelace R, Rowland L. Prognosis of ocular myasthenia. *Neurology* 1980;30:387-88.
- 166 Szobor A. Crises in myasthenia gravis. New York, Haner Publishing company, 1970:39-40
- 167 Vincet A, Newson Davis J. Acetilcholyne receptor antibody as diagnostic test for Myasthenia Gravis: results in 153 convalidated cases and 2967 diagnostic assay. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:1246-52.
- 168 Grob D. Natural history of myasthenia gravis. En: Engel AJ. *Myasthenia Gravis and Myasthenic disorders*. Contemporary Neurology Series, Oxford University Press, New York, 1999:131-145
- 169 Fenichel GM. Clinical syndromes of myasthenia gravis in infancy and childhood. A review. *Arch Neurol* 1978;35:97-103
- 170 Osserman KE. *Myasthenia gravis*. New York: Grunne & Stratton, 1958:80.
- 171 Comspton DAS. Clinical, pathological, HLA antigen and immunobiological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain* 1980;103:579
- 172 Kischner PA. Myasthenia Gravis. En: Shiels TW. *Mediastinal surgery*. Philadelphia, Lae&Febiger, 1991, 339.
- 173 Keesey J. Six steps to manage Myasthenia Gravis: A treatment algorithm structures clinical decisions. *Advances in neuroimmunology*.1999.June: 3-14.
- 174 Lennon VA. Serological diagnosis of Myastheni gravis and the Lambert-Eaton Myasthenic syndrome. En: *Handbook of Myasthenia Gravis and Myastenic Syndromes*.Lisak RA, Ed. Marcel Decker, Inc. New York.1994:149-164.
- 175 Phillips LH. Melnick PA, Diagnosis of myasthenia gravis in the 1990s. *Seminars in Neurology*. 1990:62-69..
- 176 Seybold ME. Myastheni Gravis. Diagnosis and therapeutic perspectives in the 1990s *Neurologist* 1995;1:345-360.
- 177 Keesey. JC. Electrodiagnostic approach to defects of neuromuscular transmission. *Muscle Nerve* 1989; 12:613-626.

- 
- 178 Penn AS, Richman DP, Ruff RL, Lennon VA. Myasthenia gravis and related disorders: experimental and clinical aspects. *Ann N Y Acad Sci* 1993;682:425-514
- 179 Bucknall RC, Dixon A, Glick EN, Woodland J, Zutshi DW. Myasthenia gravis associated with penicillamine treatment for rheumatoid arthritis *BMJ* 1975;1:600-2
- 180 Kunel RW, Petronk A, Drachman DB, Rechthand E. The pathophysiology of penicillamine induced myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1986;20:740-4.
- 181 Howard JF. Adverse drugs effects on neuromuscular transmission. *Semin Neurol* 1990;10:89-102
- 182 O'Neill JH, Murray NMF, Newson-Davis J. The Lambert-Eaton syndrome: a review of 50 cases. *Brain* 1988;11:557-596
- 183 Lang B, Johnston I, Ley K. Autoantibody specificities in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1993;681:382-393
- 184 Moraes CT, Di Mauro S, Zeviani M. Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *N Eng J Med* 1989;320:1293-1299.
- 185 Moorthy G, Behrens MM, Drachman DB. Ocular pseudomyasthenia or ocular myasthenia plus: a warning to clinicians. *Neurology* 1989;39:1150-54.
- 186 Seybold M. Treatment of myasthenia gravis. En: Engel AJ. Myasthenia Gravis and Myasthenic Disorders, Contemporary neurology series, Oxford University Press, New York. 1999:167-201
- 187 Tindall RSA, Phillips JT, Rollins JA, Wells L. A clinical therapeutic trial of ciclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993;681:539-551.
- 188 Salmon SE. Immunofarmacology. En: Katzung BG. Basic and clinical pharmacology Norwalk, CT, Appleton&Lange, 1992:801-802
- 189 Mowzoon, Niam Sussman Bradley. Mycophenolte (cell Cept) treatment of myasthenia gravis, chronic inflammatory polyneuropathy and inclusion myositis. *J Neurol Sci* 2001;185:119-122.
- 190 Ponseti JM, Fort JM, Espin E, Armengol M. Tacrolimus (FK506) en el tratamiento de la miastenia gravis resistente a la prednisona. Resultados preliminares de 20 casos. *Med Clin (barc)* 2202;118(3):117.
- 191 Evoli, Amelia C, Dischino F, Marsili and Punzi. Successful treatment of myasthenia gravis with tacrolimus. *Muscle and Nerve* 2002; 25;111-114.
- 192 Newson-Davis J, Vincent A, Wilson SG, Ward CD. Long terms effects of repeated plasma exchange in myasthenia gravis. *Lancet* 1979;3:464-468
- 193 Dau PC, Linstrom JM, Cassel CK, Denys EH, Shev EE, Spitler LE. Plasmaferesis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *N Eng J Med* 1977;297:1134-40.
- 194 Miller RG, Milner-Brown HS, Dau PC. Antibody negative acquired myasthenia gravis: successful therapy with plasma exchange. *Muscle nerve* 1981;7;255
- 195 Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high dose of immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1997;41:789-96
- 196 Durrelli L, Maggi G, Casadio C, Ferri R, Rendine S, Bergamini L. Actuarial analysis of the occurrence of remissions following thymectomy for myasthenia gravis in 400 patients. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:406-411.

- 
- 197 Ferrero B, Durelli L, Cavallo R, Dutto a, Aimo G, Pecchio F. Therapies for exacerbation of myasthenia gravis. The mechanism of action of intravenous high-dose immunoglobulin. *Ann N Y Acad Sci* 1993;681:563-66.
- 198 Dwyer JM. Manipulating the immune system with gammaglobulin. *N Eng J Med* 1992; 326:107-116.
- 199 Soueidan SA, Dalakas MC. Treatment of autoimmune neuromuscular disease with high-dose of immunoglobulin. *Pediatr Res* 1993;33:95-100
- 200 Basta M, Kirshbom P, Frank MM, Fries LF, Mechanism of therapeutic effect of high-dose immunoglobulin. Attenuation of acute, complement-dependent immune damage in guinea pig model. *J Clin Invest* 1989;84:1974-81.
- 201 Arsur E. Experience with intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Clin Immunol Immunopathol* 1989;53( Suppl):S170-79
- 202 NIH Consensus Development Conference: Intravenous immunoglobulin. Prevention and treatment of disease. *JAMA* 1990;264:3189-93
- 203 Brabagan TH, Nagle KJ, Lange DJ, Rowland LP. Complications of intravenous immune globulin treatment in neurologic disease. *Neurology* 1996;47:674-77.
- 204 Pault R, Piaraino B, Johnston JR. Pulmonary and renal toxicity of intravenous immunoglobulin. *Clin Nephrol* 1991;36:83-86-
- 205 Kirschner PA. Myasthenia gravis and other parathymic syndromes. *Chest Surg Clin N Am* 1992;2:183-201
- 206 Sanders DB, Scoppetta C. The treatment of the patients with myasthenia gravis. *Neurol Clini* 1994;12:343-68
- 207 Molnar J, Szobor. Myasthenia gravis : effects of thymectomy in 425 patients. A 15 experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990;4:8-14
- 208 Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H. Extended thymectomy for myasthenia gravis: a 20-year review. *Ann Thorac Surg* 1996;53:802-4.
- 209 Kupersminth MJ, Moster M, Bhuiyan S, Warren F. Beneficial effects of corticosteroids in ocular myasthenia gravis. *Ach Neurol* 1996;53:802-4
- 210 Schumm F, Fateh-Moghadam A, Dichgans J. Thymectomy in myasthenia with pure ocular symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:332-7
- 211 Urschel JD, Grewal RP. Thymectomy for myasthenia gravis. *Postgrad Med J* 1998;74:139-144.
- 212 Adams C, Theoderescu D, Murphy E, Shandling B. Thymectomy in juvenile myasthenia gravis. *J Child Neurol* 1990;5:215-218.
- 213 Andrews PI, Maseys JM, Howard JF. Race, sex, and puberty influence onset, severity, and outcome in juvenile myasthenia gravis. *Neurology* 1994;44:1208-14
- 214 Seybold ME, Howard FM, Duane DD, Payne W . Thymectomy in juvenile myasthenia gravis. 1971;25:385-92
- 215 el-Dawlathy AA, Ashour MH. Anesthesia for thymectomy in myasthenia gravis: a non muscle relaxant technique. *Anaesth Intensive Care* 1994;22:458-60
- 216 Masaoka A, Monden Y. Comparisons of results of transternal simple, transcervical simple and extended thymectomy. *Ann N Y Acad Sci* 1981;311:755-65
- 217 Blossom GB, Ernstoff RM, Howells GA. Thymectomy for myasthenia gravis. *Arch Surg* 1993;128:855-862
- 218 Detterbeck FC, Scott WW, Howard JF. One hundred consecutive thymectomies for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1996;62:242-25

- 
- 219 Fischer JE, Grinvalski HT, Nussbaum MS. Aggressive surgical approach for drug-remission from myasthenia gravis. *Ann Surg* 1987;205:496-503.
- 220 Hankins JR, Mayer RF, Satterfield JR. Thymectomy for myasthenia gravis: 14 year experience. *Ann Surg* 1985;201:618-25
- 221 Hatton PD, Diehl JT, Daly BDT. Transternal radical thymectomy for myasthenia gravis: a 15 years review. *Ann Thorac Surg* 1989;47:838-40.
- 222 Spath G, Brinkmann A, Huth C. Complications and efficacy of transternal thymectomy in myasthenia gravis. *Thorac Cardiovascular Surg* 1987;35:283-289
- 223 Mulder DG, Graves M, Herrmann. Thymectomy for myasthenia gravis: recent observations and comparisons with the past experience. *Ann Thorac Surg* 1983;46:61-66.
- 224 Nussbaum MS, Rosenthal GJ, Samaha FJ. Management of myasthenia gravis by extended thymectomy with anterior mediastinal dissection. *Surgery* 1992;112:681-88.
- 225 Mulder DG. Extended transternal thymectomy. *Chest Surg Clin N Am* 1996;6:95-103.
- 226 Wilkins K, Bulkley G. Thymectomy in the integrated management of myasthenia gravis. *Advances in Surgery*, 1999;32:105-133.
- 227 Kark AE, Papatestas. Some anatomic features of the transcervical approach for thymectomy. *Mt Sinai J Med* 1971;38:580-85
- 228 Kirschner PA, Osserman KE, Kark AE. Studies in myasthenia gravis. Transcervical total thymectomy. *JAMA* 1969;209:906-910.
- 229 Jaretzki AM. Thymectomy for myasthenia gravis. Analysis of controversies regarding technique results. *Neurology* 1997;48(Suppl):S52-S63.
- 230 DeFippi VJ, Richman DP, Ferguson MK. Transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1994;57:194-197
- 231 Jaretzki A III, Penn AS, Younger DS, Wolff M. Maximal thymectomy for myasthenia gravis. *J Thorac Surg* 1987;35:283-87
- 232 Rosenberg M, Jauregui WO, De Vega. Recurrence of thymic hyperplasia after thymectomy in myasthenia gravis and its importance as a cause of failure of surgical treatment. *Am J Med* 1983;74:78-82.
- 233 Austin EH, Olanow, Wechsler AS. Thymoma following transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1983;35:548-50
- 234 Novellino L, Longoni M, Spinelli. Extended thymectomy, without sternotomy, performed by cervicotomy and thoracoscopy technique in the treatment of myasthenia gravis. *Int Surg* 1994;79:378-381.
- 235 Sugarbaker DJ. Thoracoscopy in the management of mediastinal masses. *Ann Thorac Surg* 1993;56:653
- 236 Yim AP, Ray RL, HO JK. Video assisted thoroscopic thymectomy for myasthenia gravis. *Chest* 1995; 108:1440-3
- 237 Sabbagh MN, Garza JS, Pattern B. Thoracoscopic thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1995;18:1475-7.
- 238 Mack M, Scuggs G. Video assisted thoracic surgery thymectomy for myasthenia gravis. *Chest Surg Clin N Am* 1998;8:809-25
- 239 J.M.Ponseti. Miastenia Gravis. Manual Terapéutico. En:Springer-Verlag Ibérica, S.A. Barcelona, 1995

- 
- 240 A.M Gómez, A. Guerrero, P. Prats, S. Blanco, F. Hernando, A.J Torres y J.L Balibrea. Timectomía transesternal en el tratamiento de la miastenia gravis. *Cir Esp* 1996 60(4):249-253
- 241 Jarezki, A.,Penn A.S., Younger DS, Wolfff M., Olarte MR, Lovelance RE et al. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. Results. *J. Thorac Cardiovascular Surg* 1988; 95:747-757
- 242 Buckingham JM, Howard FM, Bernatz PE; et al. The value of thymectomy in myasthenia gravis: a computer-assisted matched study. *Ann Surg* 1976; 184:453-8.
- 243 Jaretzki A, Barihn R, Ernstoff R, Kaminski H, Keesey J, Penn A, Sanders D. Myasthenia Gravis: Recommendations for clinical research Standars. *Ann Thorac Surg* 2000;70:327-34
- 244 Seybold ME. Baergen RN, Nave B, Lindstron JM. Anti acetylcholine receptor antibody concentrations after thymectomy in patients with myasthenia gravis. *BMJ* 1978: 1051-1053
- 245 Kagotani K, Monden Y, Nakahara K, Fujii Y, SeikeY. Anti-acetylcholine receptor antibody titer with extended thymectomy in Myasthenia gravis. *J Thorac Cardivasc Surg* 1985;90:7-12
- 246 Seybold ME. Diagnosi of Myasthenia Gravis. En: Engel AJ. Myasthenia Gravis and Myasthenic Disorders, Contemporary neurology series, Oxford University Press, New York. 1999:146-65
- 247 Batra P, Herrmann C, Mulder D. Medistinal imaging in myasthenia gravis: correlation of chest radiography, CT, MR, and surgical findings. *Am J Radiol* 1987;148:515-519.
- 248 Ackerman's. Surgical Patology.
- 249 Berezowski K, Kornstein MJ. Thymoma. Case review. En: Silverberg S. Pathology Case Reviews. Thymic and mediastinal pathology. Lippincott Williams&Wilkins.Maryland; 2001. Vol 6, Mach-April 2001. p.68-70.
- 250 Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Taniok T. Follow up study of timomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981;48:2485-92.
- 251 Oosterhuis HJ. The natural Course of myasthenia gravis: a long term follow up study. *J Neurol, Neurosurg Pschy* 1989;52:1121-1127.
- 252 Cronseth G, Barohn R. Practice parameter: thymectomy for autoinmune myasthenia gravis (an evidence-based review). *Neurology* 2000;55:7-15
- 253 Werneck LC, Cunha M, Scola R. Myasthenia gravis: a retrospective study comparing thymectomy to conservative treatment. *Acta Neurol Scand* 2000;101:41-46.
- 254 Beekman R, kuks JBM, Oosterhuis HJGH. Myasthenia gravis: diagnosis and follow up of 100 consecutive patients. *J Neurol* 1997;244:112-118
- 255 Evoli A, Batochi Ap, Tonali P, Palmisani Mt, Lino M. Thymectomy for late onset myasthenia gravis. *Neuroly* 1996;46:A310.
- 256 Beghi E, Antozzi C, Batocchi A.P et al. Prognosis of Myasthenia Gravis: a multicenter follow up study of 844 patients. *J Neurol Sci* 1991;106:213-220.
- 257 Mantegazza R, beghi E, Pareyson D et al. A multicentre follow up study of 1152 patients with myasthenia gravis in Italy. *J Neurol* 1990; 237:339-334.
- 258 Donaldson Dh, ansher M, Horan S, Rutherford Rb. The relatinship of age to outcome in Myasthenia gravis. *Neurology* 1990;40:786-790.



- 
- 259 Scadding GK, Haverd CW, Lange MJ, Domb I. The long term experience of thymectomy for myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:401-406.
- 260 Rodriguez M, Gómez MR, Howard FM, Taylor WF. Myasthenia gravis in children: long term follow up. *Ann Neurol* 1983;13:504-510.
- 261 Emeryk B, Strugalska MH. Evaluation Of results of thymectomy in Myasthenia Gravis. *J Neurol* 1976;211:155-168.
- 262 Huang M, Knig KI, Hsu WH et al. The outcome of thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis. *Surg Gynecol Obstet* 1988;166:436
- 263 Mulder DG, Graves M, Herrmann C. Thymectomy for myasthenia gravis: recent observations and comparisons with past experience. *Ann Thorac Surg* 1989;48:551.
- 264 Marano, E, Pagano G, Persico G et al. Thymectomy for myasthenia gravis: predictive factors and long term evaluation. A prospective study on 46 patients. *Acta Neurol* 1993;15:277.
- 265 Scott W, Detterbeck F. Transsternal thymectomy for myasthenia gravis. *Sem Thorac Cardiovasc Surg* 1999;11:54.
- 266 Roth T, Ackerman R, Stein R, Inderbitzi R, Rösler, R.A Schimd. Thirteen years follow up after radical transsternal thymectomy for Myasthenia gravis. *Eur J Card Thorac Surg* 2002;21:664-670.
- 267 Olanow Cw, Weschler AS, Sirotkin-Roses. Thymectomy as primary therapy in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1987; 505:595-606.
- 268 Venuta F., Rendina E., De Giacomo t, Rocca G, Antonini G, Ciccone et al. Thymectomy for myasthenia Gravis. *Eur J Car Thorac Surg* 1999;15:621-25.
- 269 Budde J, Morris C, Gal A, Mansour K, Miller J. Predictor of outcome in thymectomy for Myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2001;72:197-202
- 270 Frist W. Thirumalai S, Doehring C, Merrill W, Stewart J, Fenichel G, Bender Harvey. Thymectomy for the myasthenia gravis patient: factor influencing outcome. *Ann Thorac Surg* 1994;57:334-8.
- 271 Aarli J. Late onset Myasthenia Gravis. *Arch Neurol* 1999;57:25-27
- 272 Phillips Lh, Torner JC, Anderson MS et al. The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia. *Neurology* 1992;42:1888-93.
- 273 Abt P, Patel H, Maersh A, Scawartz I. Analysis of thymectomy for Myasthenia gravis in older patients: a 20 year single institution experience. *J Am Coll Surg* 2001;192 (4):459-64.
- 274 Tsuchida M, Yamamoto Y, souma T, Yoshiya K. Efficacy and Safety of extended thymectomy for ederly patients with myasthenia Gravis. *Ann Thorac Surg* 1999;67: 1563-7.
- 275 Nieto I, Robledo P, Pajuelo M, Montes JA, Giron J, Alonso J, Sancho L. Prognostic factor for myasthenia gravis pacientes treated by thymectomy: review of 61 cases. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1568-71.
- 276 Bever Ct, Aquino AV, Penn AS, Lovelace Re. Prognosis of ocular myasthenia. *Ann Neurol* 1983;14:516-19.
- 277 Schumm M, Wiethöler h, Fateh. Thymectomy in Myasthenia gravis with pure ocular symptoms. *J Neurol Neurosurg Psych* 1985;48:332-7
- 278 Rubin J, Ellison R, Moore. Factors affecting response to thymectomy for myasthenia gravis. *J thorac Cardiovasc Surg* 1981;82:720-28.

- 
- <sup>279</sup> Espin., E Preparación preoperatoria para la timectomía en la Miastenia Gravis. Influencia de la fracción S7 de la Ig G. Tesis Doctoral 1999. Universitat autònoma de Barcelona.
- <sup>280</sup> Mineo TC, Pompeo E, Lerut TE. Thoracoscopic Thymectomy for myasthenia gravis: results of left side approach. *Ann Thorac Surg* 2000;1537-41.
- <sup>281</sup> Yim APC, Izzat MB. VATS approach to the thymus. En: Yim APC, Hazelrigg SR, Izzat MB et al (eds). *Minimal access cardio thoracic surgery*. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 2000. Pag 209-20.
- <sup>282</sup> Mack M. Video assisted thoracoscopy thymectomy for myasthenia gravis. *Chest Surg Clin Noth Am* 2001;11(2):389-405.
- <sup>283</sup> Maggi G, Casadio C, Carballo A et al. Thymectomy in myasthenia gravis: results of 662 cases operated upon 15 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 1989;3:504.
- <sup>284</sup> Defilippi VJ, Richman DP, Ferguson MK. Transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1994;57:194.
- <sup>285</sup> Calhoun RF, Ritter JH, Guthrie Tj et al. Results of transcervical thymectomy for myasthenia gravis in 100 consecutive patients. *Ann Surg* 1999; 230:555.
- <sup>286</sup> Yim APC, Kay R, Izzat et al. Video assisted thoracoscopy thymectomy for myasthenia gravis. *Sem Thorac Cardiovasc Surg* 1999;11:65.
- <sup>287</sup> Marck J, Landreneau Rj, Yim et al. results of videoassisted thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1352.